



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<b>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> :</b> <b>C07D 493/04, 277/06</b> <b>C07K 5/06, A61K 31/425, 31/34</b> <b>// (C07D 493/04, 307:00, 307:00)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Numéro de publication internationale:</b> <b>WO 93/03037</b> <b>(43) Date de publication internationale:</b> 18 février 1993 (18.02.93)
<b>(21) Numéro de la demande internationale:</b> PCT/EP92/01746 <b>(22) Date de dépôt international:</b> 1er août 1992 (01.08.92)  <b>(30) Données relatives à la priorité:</b> 91/10039      7 août 1991 (07.08.91)      FR  <b>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):</b> LABORATOIRES HOECHST, SOCIÉTÉ ANONYME [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).  <b>(72) Inventeurs; et</b> <b>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement) :</b> NALLET, Jean-Pierre [FR/FR]; 400, rue du Bacon, F-69250 Montanay (FR). DREUX, Jacques [FR/FR]; 36, rue Raulin, F-69700 Lyon (FR). BERDEAUX, Alain [FR/FR]; 63, rue de la Tombe Issoire, F-75014 Paris (FR). RICHARD, Vincent [FR/FR]; 77, rue Broca, F-75013 Paris (FR). MARTORANA, Piero [IT/DE]; Kaiser-Friedrich-Promenade 108A, D-6380 Bad Homburg (DE). BOHN, Helmut [AT/DE]; Kranzberggring 11, D-6369 Schöneck 1 (DE).		<b>(74) Mandataires:</b> URBACH, Hans-Georg etc. ; Hanauer Landstr. 526, D-6000 Frankfurt am Main 60 (DE).  <b>(81) Etats désignés:</b> CA, HU, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).  <b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
<b>(54) Title:</b> ORGANIC NITRATES, METHODS FOR PREPARING SAME AND USE THEREOF FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASES  <b>(54) Titre:</b> NITRATES ORGANIQUES, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES  <b>(57) Abstract</b> <p>Organic nitrates, methods for preparing same and the use thereof for treating vascular diseases, particularly angina, are disclosed. Said nitrates have formula (I): R-CO-(A)<sub>n</sub>-Y-B, wherein R is, in particular, a sulphur residue and a sulphur aminoacid residue; A is, in particular, a CH<sub>2</sub> group or a substituted aminoacid; n is 0 or 1 or greater than 1; Y is an oxygen atom or an NH group, and B is, in particular, a dianhydro 1,4:3,6 hexitol mononitrate residue, an itol nitrate residue or an inositol residue. Said organic nitrates are prepared by reacting a): either a thioacid such as R-COOH, wherein R is as mentioned above, and a derivative of formula (II): (A)<sub>n</sub>-Y-B, wherein A, Y, B and n are as mentioned above; b): or a derivative of formula (III): R-CO-(A)<sub>n</sub>, wherein R, A and n are as mentioned above, and a derivative having formula Y-B, wherein Y and B are as mentioned above, in a suitable solvent and under non-epimerizing conditions.</p> <b>(57) Abrégé</b> <p>Nitrates organiques, leurs procédés de préparation ainsi que leur utilisation dans le traitement de maladies vasculaires et notamment dans le traitement de l'angor. Lesdits nitrates répondent à la formule (I): R-CO-(A)<sub>n</sub>-Y-B dans laquelle: R représente notamment un reste soufré et un résidu d'acide aminé soufré; A représente notamment un groupe CH<sub>2</sub> ou un acide aminé substitué; n est égal à 0 ou 1 ou supérieur à 1; Y représente un atome d'oxygène ou un groupe NH et B représente notamment un reste dianhydro 1,4:3,6 hexitol mono-nitrate, un reste itol nitrate, un reste d'inositol. Lesdits nitrates organiques sont préparés en faisant réagir: a) soit un thioacide de type R-COOH, dans lequel R a la même signification que ci-dessus avec un dérivé de formule (II): (A)<sub>n</sub>-Y-B, dans laquelle, A, Y, B et n ont la même signification que ci-dessus, b) soit un dérivé de formule (III): R-CO-(A)<sub>n</sub>, dans laquelle R, A et n ont la même signification que ci-dessus, avec un dérivé de formule Y-B, dans laquelle Y et B ont la même signification que ci-dessus, dans un solvant approprié et dans des conditions non épimérisantes.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	MN	Mongolie
AU	Australie	FR	France	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NO	Norvège
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	PT	Portugal
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CH	Suisse			SE	Suède
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SK	République slovaque
CM	Cameroon	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CZ	République tchèque	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique

**NITRATES ORGANIQUES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES CARDIO-VASCULAIRES.**

La présente invention est relative à de nouveaux nitrates organiques, à leurs procédés de préparation ainsi qu'à leur utilisation dans le traitement de maladies vasculaires et notamment dans le traitement de l'angor.

La crise d'angine de poitrine résulte d'une ischémie myocardique brutale et réversible et apparaît lorsque les besoins en oxygène du myocarde sont supérieurs aux apports de la circulation coronaire.

Les nitrates organiques, utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement de la crise angineuse induisent une relaxation de la fibre musculaire lisse vasculaire en augmentant le taux de la guanylate cyclase soluble, par l'intermédiaire de l'oxyde nitrique formé lors de la transformation des nitrates en présence de cystéine.

De manière générale, leurs effets hémodynamiques sont les suivants :

- vasodilatation veineuse, surtout avec diminution du retour veineux, des pressions de remplissage ventriculaire et du volume du ventricule gauche (VG), donc diminution de la tension pariétale ventriculaire ;

- vasodilatation artérielle : diminution de la post-charge et diminution du temps d'éjection du ventricule gauche ;

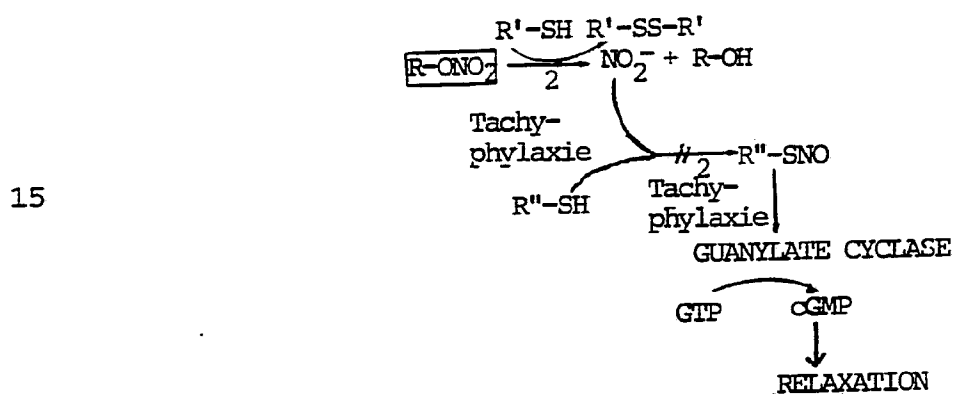
- augmentation réflexe de la fréquence cardiaque et de la contractilité (P. UNGER et al., Rev. Méd. Brux., 1989, 10, 82-88).

Le chef de file de ces produits est la trinitrine, d'action très rapide ; d'autres dérivés ont été développés et présentent une action moins rapide et plus prolongée que cette dernière.

On peut citer, à titre d'exemple de nitrates organiques, outre la trinitrine (nitroglycérine), le

tétranitro-érythritol, l'hexanitroinositol, le tétra-nitropentaérythritol, le propatyl-nitrate, le 5-mono-nitrate d'isosorbide (IS-5-MN), le dinitrate d'isosorbide, le 2-mono-nitrate d'isosorbide (IS-2-MN), le 2-nitrate d'isomannide, la trinitrotriéthanolamine, et leurs dérivés substitués, notamment les dérivés aminopropanol des 1,4:3,6-dianhydrohexitol nitrates.

Les nitrates organiques agiraient, après pénétration dans la fibre musculaire lisse, en activant la guanylate cyclase, conformément au schéma ci-après :



20



qui montre que c'est le S-nitrosothiol (R''-SNO), qui activerait la guanylate cyclase.

La déplétion intracellulaire en groupements thiols serait responsable du phénomène de tachyphylaxie aux nitrates organiques, définie comme la perte d'activité d'une substance lors de son administration répétée, avec la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même effet.

La prévention de cette tachyphylaxie peut prendre plusieurs formes :

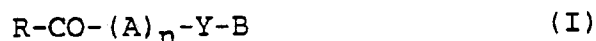
- elle peut consister en l'instauration d'intervalles libres (administrations discontinues, formulations à action brève) (U. ELKAYAM, Ann. Inter. Med., 1991, 114, 8, 667-677) ;

- l'administration simultanée de dérivés de la cystéine ;

- l'administration de dérivés permettant d'éviter cette tachyphylaxie ; la Demande de Brevet  
5 EP 362 575 décrit par exemple, des nitrates d'acides gras liés à des acides aminés soufrés, qui empêchent ou atténuent la tachyphylaxie. Cependant, on ne dispose pas, en ce qui concerne les composés décrits dans cette Demande,  
10 que du point de vue toxicologique.

La Demanderesse s'est en conséquence donné pour but de fournir de nouveaux nitrates organiques qui présentent une activité nettement améliorée (notamment au niveau du transport et du franchissement des barrières  
15 cellulaires), ne provoquent aucune tachyphylaxie et dont la toxicologie et la pharmacologie des produits de départ est bien connue.

La présente invention a pour objet des nitrates organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent  
20 à la formule I suivante :

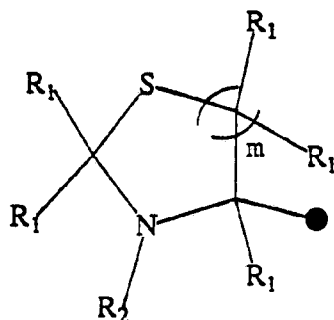


dans laquelle :

**R** représente

a. l'un des restes C, D, E, F et G suivants :

25



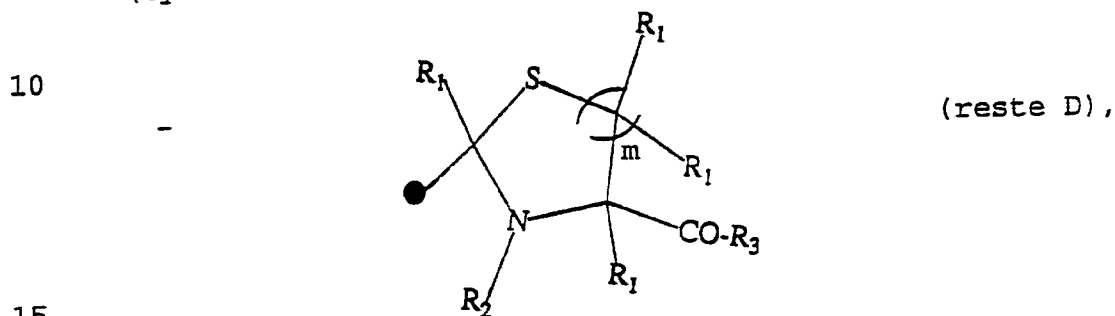
(reste C),

30

reste C dans lequel :

**R<sub>1</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué ou un benzyle éventuellement substitué ;  
35

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe acyle en  $C_1$ - $C_6$ , un benzoyle éventuellement substitué, un alcoxy-carbonyle ou un groupe CO-X dans lequel X représente un reste C ou un reste D, E, F ou G tels que définis ci-après, et  $m$  représente 1 (cycle à 5 centres) ou 2 (cycle à 6 centres).



reste D dans lequel :

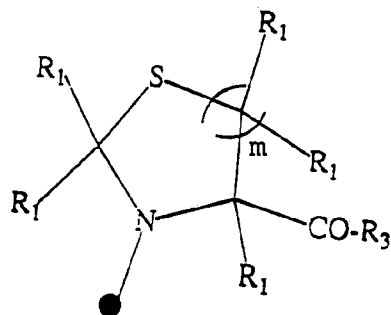
$R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus ;  
 $R_3$  représente un groupe OH, un groupe O-alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un groupe O-phényle éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuellement substitué, un reste E tel que défini ci-après, un reste de type Y-B- ou un groupe NH-CH(COOR<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-S- $R_4$ , dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, ou l'un des groupes suivants : CH<sub>3</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>, B-Y-CO-CH(NH-COO-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-S, ou B-Y-CO-CH(NH<sub>2</sub>.HCl)CH<sub>2</sub>-S, B et Y étant tels que définis ci-après, et  $m$  représente 1 ou 2.

20

25

30

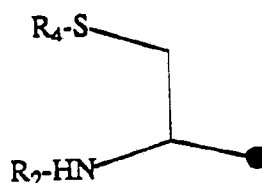
5



(reste E),

reste E dans lequel :

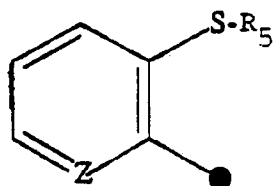
$R_1$ ,  $R_3$  et  $m$  ont la même signification que ci-dessus.



(reste F),

reste F dans lequel :

$R_2$  et  $R_4$  ont la même signification que ci-dessus.



(reste G)

reste G dans lequel :

$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe  $CH_3-CO-NH-CH_2$  ou  $B-Y-CO-C_5ZH_3-S$  et  $Z$  représente  $CH$  ou  $N$ .

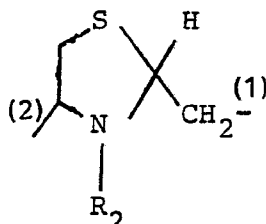
b. un résidu d'acide aminé soufré, éventuellement protégé.

30 c. R représente également, lorsque n est différent de 0  
et A est un reste soufré H ou I tels que définis ci-  
après, un groupe OH, un groupe O-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
(linéaire, ramifié ou cyclique), un groupe O-phényle  
éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuel-  
35 lement substitué, un reste E tel que défini ci-dessus

6

ou un reste Y-B, B et Y étant tels que définis ci-après ;

**A** représente un groupe CH<sub>2</sub>, un acide aminé substitué ou non, avec la fonction acide liée à Y et la fonction amine liée à CO ou l'un des restes suivants :

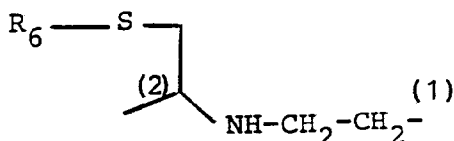


(reste H),

reste H dans lequel :

**R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe acyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, un benzoyle éventuellement substitué, un groupe alcoxy-carbonyle, ou un groupe CO-X dans lequel X représente l'un des restes C, D, E, F ou G tels que définis ci-dessus pour R,

(1) est la liaison avec Y,  
(2) est la liaison avec R-CO.



(reste I),

reste I dans lequel :

**R<sub>6</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle substitué, un benzyle éventuellement substitué ou l'un des groupes suivants : CH<sub>3</sub>-CO-NH-CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>-CH-(CO-R<sub>7</sub>)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-B dans lequel R<sub>7</sub> représente un groupe OH, un groupe O-alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un groupe O-phényle éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuellement substitué,



tué, un reste E tel que défini ci-dessus ou un reste Y-B, B et Y étant tels que définis ci-après,

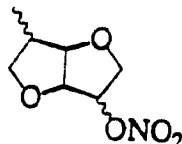
(1) et (2) ont la même signification que ci-dessus.

**n** est égal à 0 ou 1 ou supérieur à 1 ;

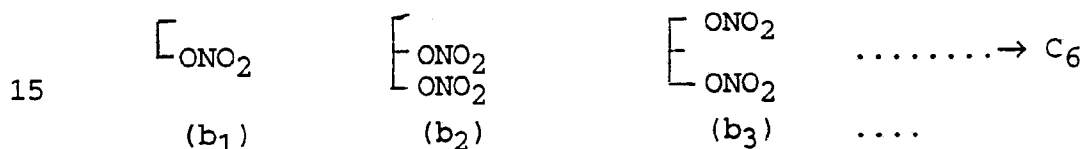
5 **Y** représente un atome d'oxygène ou un groupe NH.

**E** représente :

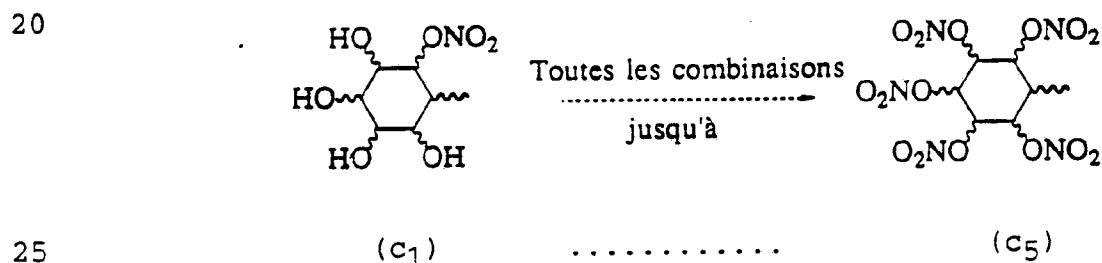
α) un reste dianhydro 1,4:3,6 hexitol mono-nitrate de formule (a)



β) un reste itol nitrate en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> de formules (b)



γ) un reste d'inositol "p" nitrates, p étant un nombre entier de 1 à 5, de formule (c)



δ) l'un des groupes suivants :

. un groupe -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, dérivé du pentaérythritol,

30 . un groupe -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, dérivé de l'éthyl-triméthylol-méthane,

. un groupe -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, dérivé de la triéthanolamine,

avec toutes les combinaisons OH, ONO<sub>2</sub>.

35 Les composés de formule I conformes à l'invention englobent leurs différents isomères.

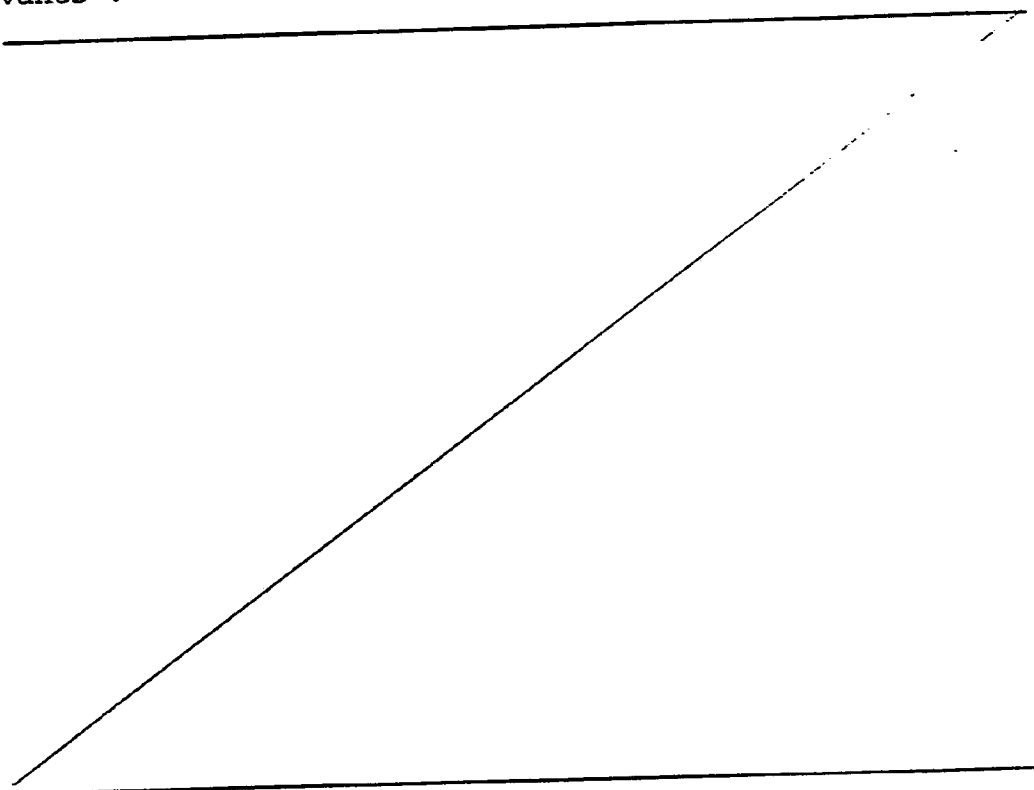
Dans la présente invention, les substituants des groupes phényle substitué et benzyle substitué, sont

avantageusement choisis parmi les groupes suivants :  $\text{NO}_2$ , halogène,  $\text{CV}_3$  dans lequel V représente un halogène ou un alkyle inférieur.

On obtient ainsi des nitrates organiques qui, de manière inattendue, présentent à la fois une activité nettement améliorée par rapport aux nitrates de l'Art antérieur et n'entraînent pas de tachyphylaxie. De tels nitrates sont particulièrement utiles comme vasorelaxants, notamment dans le traitement de certaines maladies cardiovasculaires et plus particulièrement dans le traitement de l'angine de poitrine.

Ils ont de plus l'avantage de présenter des données pharmacologiques et toxicologiques similaires à celles des nitrates organiques connus qui peuvent, de plus, servir de témoins.

Selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, les composés préférés de formule I comprennent pour R, A, Y et B, respectivement les radicaux suivants :



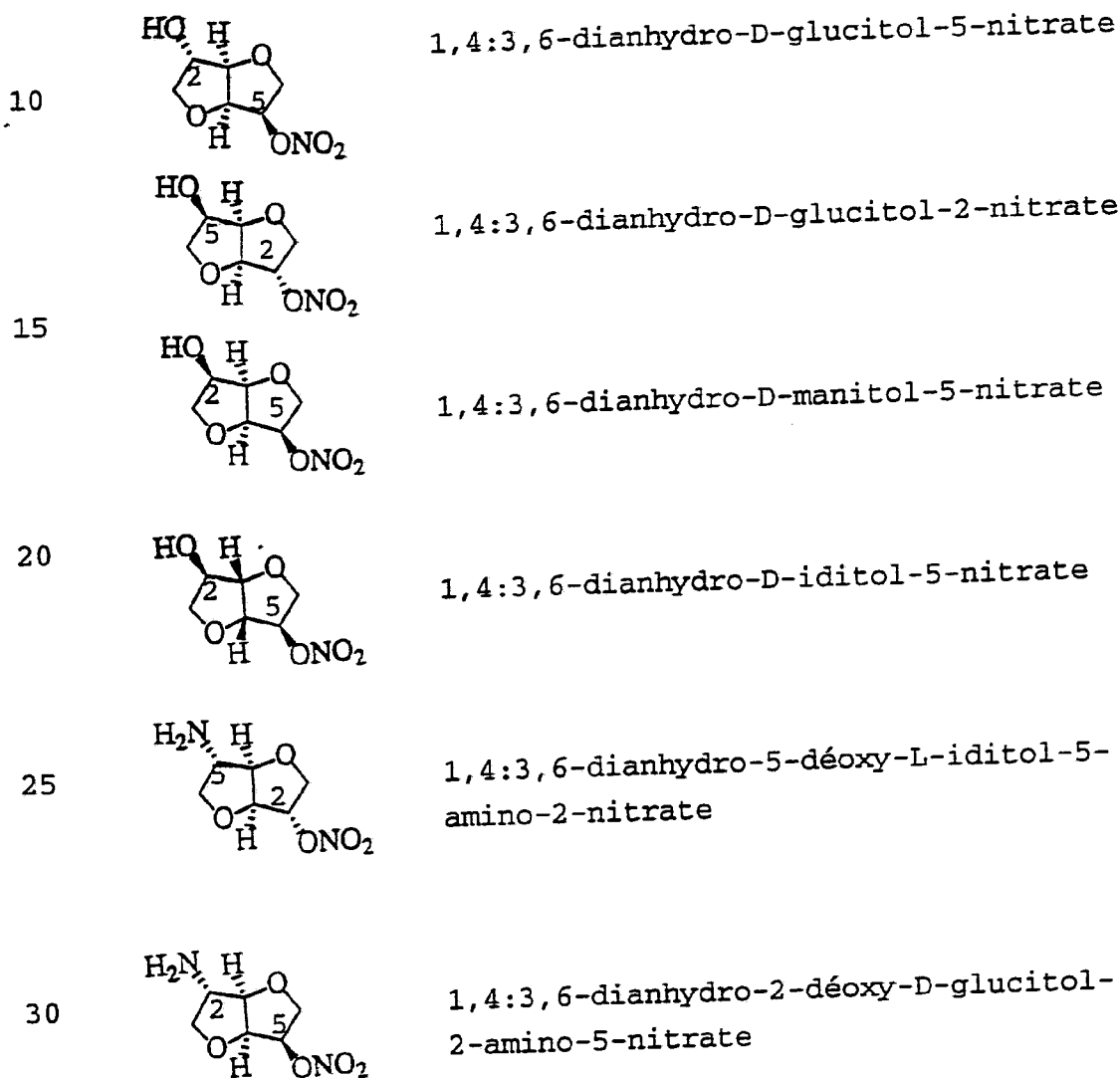
R représente l'un des restes suivants :

5	
10	
15	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-S-}$ $(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-NH-}$
	$\text{CH}_3\text{-CO-NH-CH}_2\text{-S-}$ $\text{HCl . H}_2\text{N-}$
20	
25	$\text{CH}_3\text{-S-}$ $(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-NH-}$
	$\text{CH}_3\text{-S-}$ $\text{HCl . H}_2\text{N-}$
30	
35	

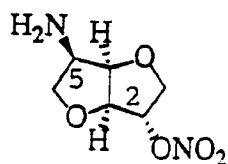
**A** représente un reste d'acide aminé éventuellement substitué, lorsque n est différent de 0, et notamment la glycine et ses dérivés, la proline et ses dérivés, l'alanine et ses dérivés, la valine et ses dérivés, et la phénylalanine et ses dérivés.

**Y** représente un atome d'oxygène ou un groupe NH,

**E** est un reste dérivé des composés suivants :

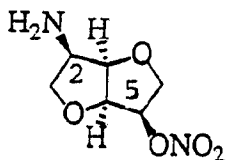


11



1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-D-glucitol-  
5-amino-2-nitrate

5



1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-manitol-  
2-amino-5-nitrate.

De manière générale, les nitrates organiques conformes à l'invention comprennent un thioacide R-COOH associé à un nitrate organique de type itol ou dianhydroitol, au niveau d'une fonction OH ou NH dudit nitrate. On distingue ainsi plusieurs restes selon le radical R de l'acide associé au nitrate :

- . thioproline et ses dérivés (restes C, D, E) ;
- 15 . dérivés de la cystéine (reste F) et des autres acides aminés soufrés ;
- . dérivés de l'acide thiosalicylique (reste G) ou de l'acide 3-mercaptopycolinique.

De manière inattendue, l'ensemble de ces produits présentent à la fois une activité sur le système cardiovasculaire (activité vasorelaxante), et notamment une activité antiangineuse et une diminution du phénomène de tachyphylaxie.

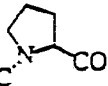
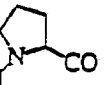
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un nitrate organique conforme à l'invention, caractérisé en ce que l'on fait réagir :

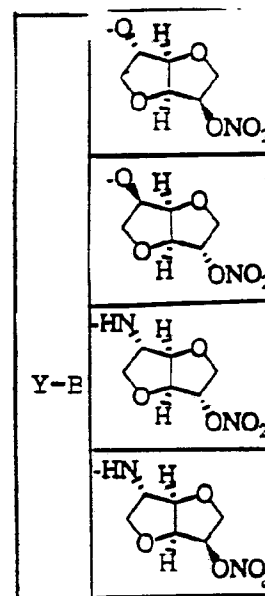
I. soit un thioacide de type R-COOH, dans lequel R a la même signification que ci-dessus avec un dérivé de formule II :  $(A)_n-Y-B$ , dans laquelle A, Y, B et n ont la même signification que ci-dessus,

II. soit un dérivé de formule III :  $R-CO-(A)_n$ , dans laquelle R, A et n ont la même signification que ci-dessus, avec un dérivé de formule Y-B, dans laquelle Y et B ont la même signification que ci-dessus, dans un solvant approprié et dans des conditions non épimérisantes.

De manière avantageuse, le solvant est notamment et ce de manière non limitative : du dichlorométhane, de l'acétonitrile, du diméthylformamide, de l'acétate d'éthyle ou du tétrahydrofurane.

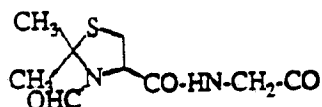
5 Selon un mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, les dérivés de formule II sont choisis parmi :

10		$\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}_2\text{C-OOC-HN-CH}_2\text{-CO}$
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH}_2\text{-CO}$
15		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}$
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$   $\text{CH}_3$
20		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N-CH-CO}$   $\text{CH}_3$
	A	$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$   $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
25		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N-CH-CO}$   $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$   $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$
30		$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N-CH-CO}$   $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$
		$(\text{CH}_3)_2\text{C-OOC-N}$ 
35		$\text{HCl} \cdot \text{H}$ 



Selon un autre mode de mise en oeuvre avantageux dudit procédé, le dérivé de formule III est :

5



De manière inattendue, les dérivés de formule II présentent une activité sur le système cardiovasculaire et notamment une activité antigineuse.

10 Aussi bien les dérivés de formule I que les dérivés de formule II trouvent application comme médicaments dans le traitement de maladies cardiovasculaires et notamment dans le traitement de l'angine de poitrine.

15 Outre les dispositions qui précèdent l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre du procédé objet de la présente invention.

20 Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

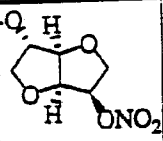
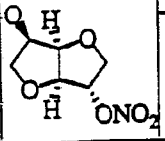
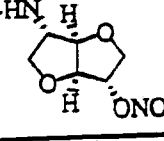
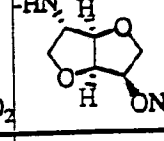
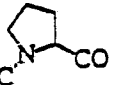
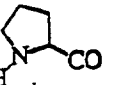
#### EXEMPLES :

##### I - SYNTHÈSE DES INTERMÉDIAIRES.

25 I-a : de type (A)<sub>n</sub>-Y-B de formule II, avec n = 1 :

Le Tableau I ci-après montre les différents dérivés synthétisés.

TABLEAU I

5	Nitrates organiques Acides aminés	Y-B			
					
10	$C_6H_5-H_2C-OOC-HN-CH_2-CO$			4	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH_2-CO$	1		5	15
	$HCl \cdot H_2N-CH_2-CO$	2	3	6	16
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$   $CH_3$			7	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$   $CH_3$			8	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$   $(CH_3)_2CH$			9	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$   $(CH_3)_2CH$			10	
	$(CH_3)_3C-OOC-HN-CH-CO$   $C_6H_5-CH_2$			11	
	$HCl \cdot H_2N-CH-CO$   $C_6H_5-CH_2$			12	
	$(CH_3)_4C-OOC-N$ 			13	
30	$HCl \cdot H$ 			14	



Dans les exemples qui suivent, les abréviations utilisées ont les significations ci-après :

- Boc pour butoxycarbonyl  
 DCC " 1,3-dicyclohexylcarbodiimide  
 5 DCU " 1,3-dicyclohexylurée  
 HOBt " 1-hydroxybenzotriazole-hydrate  
 CMC " 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoéthyl)carbodiimide  
 métho-p-toluènesulfonate  
 CMU " 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoéthyl)urée  
 10 métho-p-toluènesulfonate  
 CBZ " benzyloxycarbonyl.

Exemple 1 : **Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (1) :**

- 1 g (5,23 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrate, 0,92 g (5,25 mmoles) de N-t-Boc glycine, 2,22 g (5,24 mmoles) de CMC et 0,08 g (0,52 mmoles) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités 24 heures à température ambiante dans 40 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine).  
 20 Après filtration du CMU, on ajoute 50 ml de dichlorométhane et la solution est lavée successivement avec 30 ml d'une solution à 5 % d'acide acétique, 30 ml d'eau, 30 ml d'une solution demi-saturée en bicarbonate de sodium, trois fois 30 ml d'eau, puis séchée sur sulfate  
 25 de sodium. Après filtration et évaporation, le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 0,85 g (Rdt = 47 %).

F = 130-131°C.

Analyse	C	H	N
30 Calc. (0,45 H <sub>2</sub> O)	43,80	5,90	7,85
Tr.	43,9	5,7	7,7

Exemple 2 : **Glycine, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (2) :**

- A 45 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
 35 2 N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 6,6 g du produit précédent (1). La solution est agitée 10 heures à tempé-

rature ambiante et le précipité formé est filtré et lavé à l'éther puis recristallisé dans le méthanol. On obtient 3,2 g (Rdt = 59 %) de produit purifié.

5 F = 196°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +113,5$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N	O
Calc. (0,16 H <sub>2</sub> O)	33,40	4,66	9,73	39,81
Tr.	33,4	4,6	9,6	40,1

Exemple 3 : **Glycine, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (3) :**

4 g (20,9 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2-nitrate, 3,4 g (19,4 mmoles) de N-t-Boc glycine, 8,8 g (20,9 mmoles) de CMC et 0,28 g (2 mmoles) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités 24 heures à température ambiante dans 120 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine). Après filtration du CMU, on ajoute 130 ml de dichlorométhane et la solution est lavée et séchée comme pour (1). On isole 5,85 g d'une huile correspondant au produit attendu. Cette huile est solubilisée dans 42 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle. Après 10 heures à température ambiante, le précipité formé est filtré et lavé à l'éther puis recristallisé dans le méthanol anhydre. On obtient 2,5 g (Rdt = 45 %).

25 F = 188-189°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +88,1$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N
Calc.	33,75	4,60	9,84
Tr.	34,0	4,6	9,8

30 Exemple 4 : **Glycine, N-[(benzyloxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (4) :**

On agite à température ambiante une solution de 1,43 g (7,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 1,54 g (7,41 mmoles) de N-CBZ glycine et 1,53 g (7,41 mmoles) de DCC. Après

17

24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie l'huile obtenue (silice 230-400 mesh ASTM). Le composé isolé est cristallisé avec de l'éther puis recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique. On obtient 2 g (Rdt = 70 %).

F = 75-76°C,  $[\alpha]_D^{20} = +24,7$  (c 1, éthanol).

Analyse		C	H	N
10	Calc.	50,39	5,02	11,01
	Tr.	50,2	5,1	10,9

Exemple 5 : Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (5) :

On agite à température ambiante une solution de 6 g (31,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 270 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 5,4 g (30,8 mmoles) de N-t-Boc glycine et 6,4 g (31 mmoles) de DCC. Après 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie sur silice (230-400 mesh ASTM) et on recristallise dans le méthanol le composé isolé. On obtient 7,75 g (Rdt = 72 %).

F = 118°C.

Exemple 6 : Glycine, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (6) :

A 35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1,7 N dans le méthanol, on ajoute 4,75 g du composé précédent (5). La solution est agitée 10 heures à température ambiante et le précipité formé est filtré et lavé à l'éther anhydre. On recristallise dans le méthanol, on obtient 3,3 g (Rdt = 85 %).

F = 198°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -2,5$  (c 1, eau).

Analyse		C	H	N	Cl
35	Calc.	33,87	4,97	14,81	12,49
	Tr.	34,1	4,8	14,7	12,3

La forme base de ce composé est préparée ainsi : dans une suspension de 2,35 g de (6) on fait barboter de l'ammoniac à température ambiante et sous agitation. On filtre le chlorure d'ammonium formé et après évaporation du solvant, on observe une cristallisation de l'huile résiduelle. Après recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique, on obtient 1,85 g (Rdt = 90 %).

F = 81°C.

Exemple 7 : L-alanine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (7) :

On agite à température ambiante une solution de 2 g (10,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2 g (10,5 mmoles) de N-t-Boc-L-alanine, 4,46 g (10,5 mmoles) de CMC et 1,42 g (10,5 mmoles) d'HOBT. Après 24 heures de réaction, on ajoute du dichlorométhane et la phase organique est lavée et séchée comme pour (1). On isole 3,15 g d'un solide qui est recristallisé dans le méthanol. On obtient 2,15 g (Rdt = 56 %).

F = 133°C,  $[\alpha]_D^{20} = +15,8$  (c 0,6 éthanol).

25	Analyse	C	H	N
	Calc.	46,53	6,41	11,62
	Tr.	46,8	6,4	11,5

Exemple 8 : L-alanine, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol monochlorohydrate (8) :

A 38 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1,7 N dans le méthanol, on ajoute 3,05 g du composé précédent (7). La suspension est agitée 24 heures à température ambiante (le milieu devient limpide après 3 heures de réaction), puis on concentre sous vide et on précipite un solide blanc par ajout d'éther. On obtient 2,6 g de solide que l'on recristallise dans le méthanol. On récupère finalement 2,1 g (Rdt = 83 %).

19

F = 189°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +9,3$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc.	36,31	5,42	14,11	11,90
Tr.	36,5	5,5	14,2	11,9

Exemple 9 : L-valine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (9) :

On agite à température ambiante une solution de 3,4 g (17,8 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 220 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,7 g (17 mmoles) de N-t-Boc-L-valine, 7,56 g (17,8 mmoles) de CMC et 2,4 g (17,8 mmoles) d'HOBt. Après 21 heures de réaction, on ajoute du dichlorométhane et on procède comme pour la préparation de (1) ; le solide est alors recristallisé dans le mélange méthanol-éther de pétrole ; on obtient 3,55 g (Rdt = 54 %).

F = 130-131°C,  $[\alpha]_D^{20} = +30,66$  (c 0,6 éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	49,35	6,98	10,79
Tr.	49,4	6,7	10,6

Le traitement de ce composé par une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle permet d'enlever le groupement t-butoxy-carbonyl et conduit au chlorhydrate d'amine correspondant (10). Ce composé n'a pas été recristallisé.

Exemple 10 : L-phénylalanine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (11) :

On agite à température ambiante une solution de 3,8 g (20 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 250 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 5,2 g (19,6 mmoles) de N-t-Boc-L-phénylalanine, 8,48 g (20 mmoles) de CMC et 2,7 g (20 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on

procède comme pour la préparation (1) ; le solide est alors recristallisé dans l'éthanol absolu ; on obtient 4,45 g (Rdt = 52 %) d'un solide blanc.

5 F = 157-159°C,  $[\alpha]_D^{20} = +25$  (c 0,6 éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	54,91	6,22	9,60
Tr.	54,7	6,2	9,6

Exemple 11 : L-phénylalanine, amide du 5-amino, 5-déoxy,  
10 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate  
(12) :

A 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
2 N dans le méthanol, on ajoute 4,2 g du composé précé-  
dent (11). On agite 20 heures à température ambiante puis  
15 on concentre sous vide, la masse visqueuse obtenue est  
chromatographiée sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole  
une huile qui est traitée par de l'éthanol ; on élimine  
la fraction huileuse insoluble et on précipite un solide  
blanc de la phase éthanolique par ajout d'éther. Le pro-  
duit est recristallisé dans le mélange méthanol-éther  
20 diisopropylique. On obtient 2,15 g de produit, (Rdt =  
60 %).

F = 175°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +53$  (c 0,6 eau)

Analyse	C	H	N
Calc. (0,7 H <sub>2</sub> O)	46,62	5,57	10,87
Tr.	46,5	5,4	10,9

Exemple 12 : L-proline, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du  
5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol  
30 (13) :

On agite à température ambiante une solution  
de 2,5 g (13,1 mmol) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-  
iditol-5-amino-2-nitrate dans 125 ml de dichlorométhane  
anhydre. On ajoute successivement 2,8 g (13,0 mmol) de  
35 N-t-Boc-L-proline, 5,5 g (13 mmol) de CMC et 1,75 g  
(13 mmol) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on pro-  
cède comme pour la préparation de (1) ; le solide obtenu

21

est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, on obtient 2,9 g (Rdt = 57 %).

F = 117-118°C,  $[\alpha]_D^{20} = +5,2$  (c 0,6 éthanol).

5	Analyse	C	H	N
	Calc.	49,60	6,50	10,84
	Tr.	49,7	6,7	10,6

Exemple 13 : L-proline, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol monochlorohydrate

10 (14) :

A 17 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2,2 N dans le méthanol, on ajoute 3,3 g de composé précédent (13). On agite 20 heures à température ambiante puis on concentre sous vide et on précipite le produit par ajout d'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,2 g (Rdt = 80 %) d'un solide blanc.

F = 173°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -28,1$  (c 0,6 eau).

	Analyse	C	H	N	Cl
20	Calc.	40,81	5,60	12,97	10,95
	Tr.	40,7	5,8	12,8	11,1

Exemple 14 : Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (15) :

25 On agite à température ambiante une solution de 4 g (21 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-glucitol-2-amino-5-nitrate dans 180 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,6 g (20,5 mmoles) de N-t-Boc glycine et 4,28 g (20,7 mmoles) de DCC. Après 30 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie sur silice (230-400 mesh ASTM). Le composé isolé est recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique ; on obtient 4,8 g (Rdt = 67 %).

35 F = 112-113°C,  $[\alpha]_D^{20} = +101,8$  (c 0,6 éthanol).

22

Analyse	C	H	N
Calc.	44,95	6,09	12,10
Tr.	45,0	6,2	12,0

Exemple 15 : **Glycine, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol monochlorhydrate (16) :**

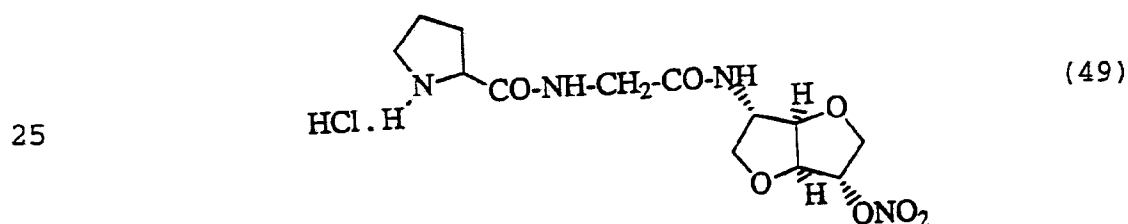
A 60 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1,85 N dans le méthanol, on ajoute 7,3 g du composé précédent (15). On agite 16 heures à température ambiante, on filtre le précipité formé et on le lave à l'éther anhydre. On recristallise ce composé dans le méthanol et on obtient 2,95 g (Rdt = 49 %) de solide blanc.

F = 193-194°C,  $[\alpha]_D^{20} = +95$  (c 0,6 eau).

15 Analyse	C	H	N	Cl
Calc.	33,87	4,87	14,81	12,49
Tr.	33,7	5,1	14,6	12,5

**I-b : de type (A)<sub>n</sub>-Y-B avec n = 2 :**

Exemple 16 : **5-[[2-[[[(2-pyrrolidinyl (2S)) carbonyl] amino]-1-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol monochlorhydrate (49) :**



On agite à température ambiante une solution de 5,35 g (21,6 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 190 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 4,65 g (21,6 mmoles) de N-t-Boc-L-proline, 4,46 g (21,6 mmoles) de DCC et 2,92 g (21,6 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU et on évapore le solvant. On chromatographie l'huile sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 7,8 g (Rdt = 81 %)



du composé attendu. Celui ci n'a pu être cristallisé ; il est traité directement.

A 60 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute les 7,8 g du composé précédent. La solution est agitée 6 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle puis à l'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, puis dans le méthanol, on obtient 4,5 g de produit (Rdt = 67 %).

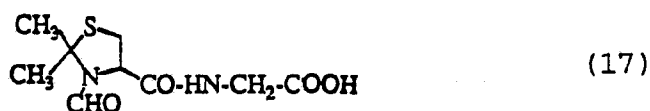
10 F = 179°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -21,1$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc. (0,04 HCl)	40,85	5,50	14,65	9,64
Tr.	40,7	5,5	14,6	9,6

15 I-c : de type R-CO-A de formule III :

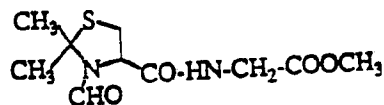
Exemple 17 : N-[4-(3-formyl-2,2-diméthyl-L-thiazolidine) carbonyl]-, glycine (17).

20



Ce composé est préparé par saponification de l'ester correspondant.

25



dont la synthèse est décrite par KING et al., J. Chem. Soc. 1957, 880-885.

30

On agite à température ambiante une solution de 6,24 g d'ester dans 63 ml de dioxanne et on ajoute 25,8 ml d'une solution 1 N de soude. Après une heure de réaction, on concentre la solution et on acidifie avec 25 ml d'une solution 1 N d'acide chlorhydrique. Le précipité blanc est filtré, lavé avec du tétrachlorure de car-

35

24

bone puis à l'éther. On obtient 4,35 g d'acide (Rdt = 74 %) de pureté suffisante pour être engagé dans l'étape suivante.

II - SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I avec  $n = 0$ .

5 Le Tableau II ci-après montre les différents dérivés synthétisés.

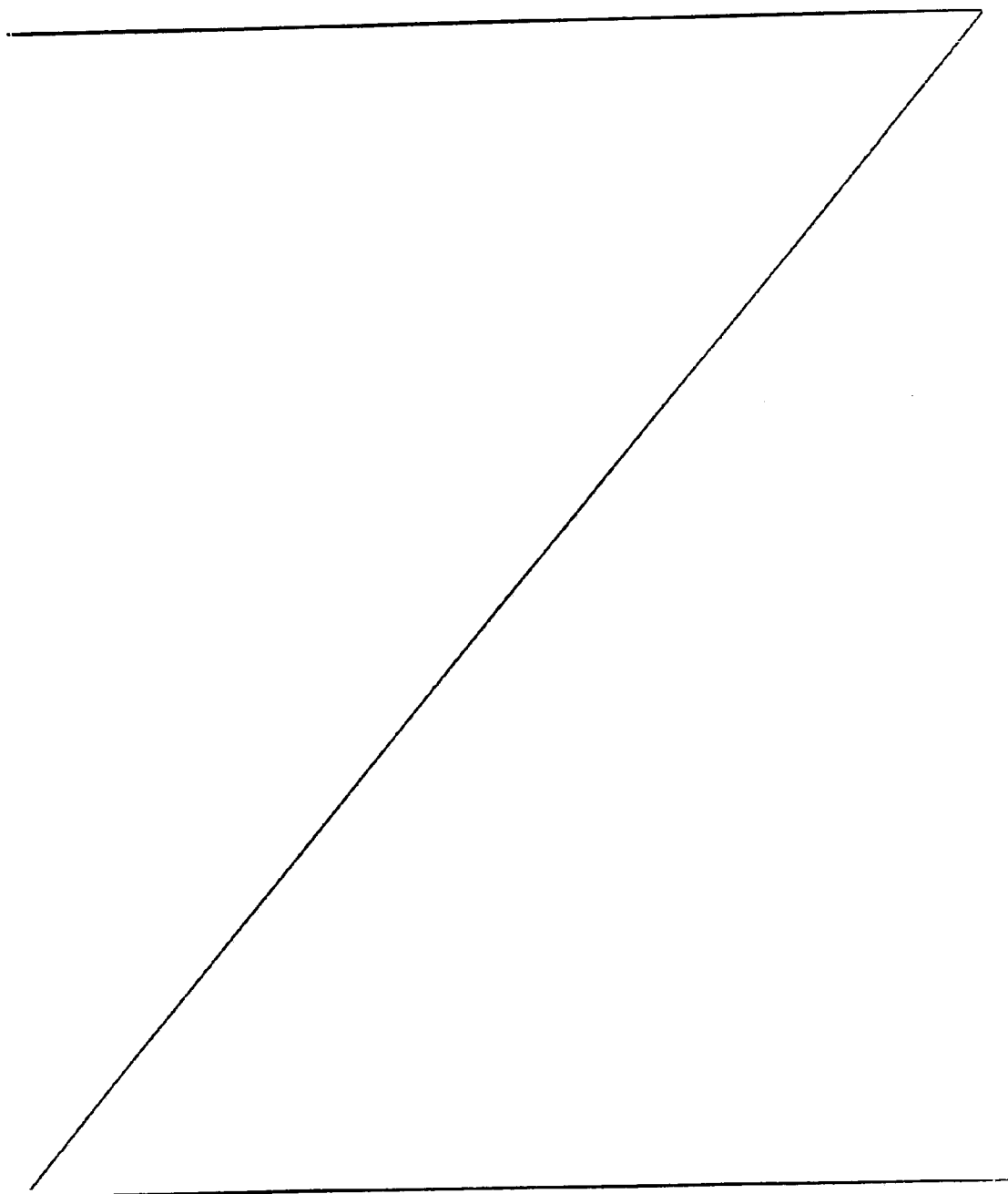


TABLEAU II

		Y-B			
5	R \ Nitrates organiques				
		18	24	50	
10		19	25	30	40
				31	
15				32	
		20	26	33	41
20		21	27	34	42
				35	
25				36	
				37	43
				38	44
30		22	28	39	45
		23			
35			29		

		Y-B			
5	R	Nitrates organiques			
				51	
10				52	
				53	
				54	
15				55	
				56	
20				57	
				58	
25				59	

Exemple 18 : 2-O-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (18) :

5 g (26,1 mmol) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrate, 6,15 g (26,3 mmol) de N-t-Boc-L-thio-proline, 5,4 g (26,1 mmol) de DCC, 3,55 g (26,2 mmol) d'HOBT et 0,435 g (2,9 mmol) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités dans 225 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine) pendant 24 heures à tempé-

rature ambiante. Après filtration du DCU, on procède comme pour (1). Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et le produit isolé est recristallisé dans l'acétate d'éthyle puis lavé à l'éther de pétrole. On obtient 5,5 g (Rdt = 51 %).

F = 106-110°C,  $[\alpha]_D^{20} = +10,6$  (c 0,6 acétone).

Analyse	C	H	N
Calc.	44,33	5,45	6,89
Tr.	44,4	5,5	6,8

Exemple 19 : 2-O-[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (19) :

A 32 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2,5 g (6,1 mmoles) du produit précédent (18). La solution est agitée 1 heure à température ambiante et le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,85 g de produit (Rdt = 76 %).

F = 183°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +42,8$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N
Calc.	35,04	4,41	8,17
Tr.	34,7	4,4	8,1

Exemple 20 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (20) :

1,91 g (10 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrate, 3,5 g (12 mmoles) de N-t-Boc-S-acétamidométhyl-L-cystéine (12 mmoles), 2,47 g (12 mmoles) de DCC, 1,6 g (12 mmoles) d'HOBt et 0,2 g (1,3 mmoles) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités dans 100 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine) pendant 6 heures. Après filtration du DCU, la solution est lavée et séchée comme pour (1). Le produit isolé après chromatographie est recristallisé dans le mélange

acétone-éther diisopropylique (50-50). On obtient 3,4 g (Rdt = 73 %).

F = 105-106°C,  $[\alpha]_D^{20} = +59$  (c 0,5 acétone).

5	Analyse	C	H	N	O
	Calc.	43,87	5,85	9,03	34,37
	Tr.	43,8	5,8	8,7	34,1

Exemple 21 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (21) :

A 24 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2,9 g (6,2 mmoles) du produit précédent (20). La solution est agitée 5 heures à température ambiante et le précipité formé est  
15 filtré puis lavé à l'éther. Après chromatographie sur silice (230-400 mesh ASTM), le produit est recristallisé du mélange éthanol-acétone. On obtient 2,15 g (Rdt = 85 %).

F = 152-155°C.

20 Exemple 22 : 2-O-[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (22) :

10,5 g (40 mmoles) de chlorure d'acide thio-salicylique S-benzylé sont dissous dans 100 ml de pyridine anhydre et introduits dans le réacteur. On coule  
25 alors goutte à goutte à température ambiante une solution de 5,7 g (30 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrate dans 50 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on chauffe à 40°C le mélange réactionnel pendant 24 heures. On évapore la pyridine sans dépasser 40°C et  
30 le résidu est repris dans le dichlorométhane, lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique 1 N, à l'eau, avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité et séché sur sulfate de sodium. Le produit visqueux est alors chromatographié sur silice  
35 (230-400 mesh ASTM) et le composé isolé est recristallisé dans le mélange éther diisopropylique-acétate d'éthyle 80-20. On obtient 6,1 g de produit (Rdt = 49 %).

F = 98-99°C.

Analyse	C	H	N
Calc.	57,55	4,59	3,35
Tr.	57,4	4,4	3,3

5 Exemple 23 : 2-O-[2-[(acétylamino)méthyl]thio]benzoyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (23) :

3,8 g (20 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrate, 5 g (22 mmoles) d'acide S-acétaminométhyle thiosalicyclique, 4,5 g (22 mmoles) de DCC et  
 10 0,44 g (3 mmoles) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités 48 heures à température ambiante dans 60 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène, séché sur alumine). Après filtration du DCU, la solution est lavée et séchée comme pour (1). Le produit isolé après chromatographie est re-  
 15 cristallisé dans l'éthanol. On obtient 5,6 g (Rdt = 67 %).

F = 126-127°C,  $[\alpha]_D^{20} = +93,4$  (c 0,5 acétone).

Analyse	C	H	N	O
Calc.	48,23	4,56	7,04	32,14
Tr.	47,8	4,4	6,8	32,2

Exemple 24 : 5-O-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (24) :

25 6 g (31,4 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2-nitrate, 7,38 g (31,6 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-  
 proline, 6,48 g (31,4 mmoles) de DCC, 4,26 g (31,5 mmoles) d'HOBt et 0,52 g (3,5 mmoles) de 4-pyr-  
 30 rolidinopyridine sont agités dans 270 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine) pen-  
 dant 24 heures. Après filtration du DCU, on ajoute 200 ml de dichlorométhane et la solution est lavée et séchée  
 comme pour (1). Le produit isolé est recristallisé du mé-  
 35 lange acétate d'éthyle-éther de pétrole. On obtient 7,6 g (Rdt = 60 %).

F = 93°C,  $[\alpha]_D^{20} = -15,6$  (c 0,6 éthanol).

30

Analyse	C	H	N
Calc. (0,15H <sub>2</sub> O)	44,03	5,48	6,84
Tr.	44,0	5,4	6,8

Exemple 25 : 5-O-[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (25) :

A 65 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 6,8 g du composé précédent (24). La solution est agitée 1 heure à température ambiante et le précipité formé est filtré et lavé à l'éther avant d'être recristallisé dans le méthanol. On obtient 2,35 g (Rdt = 40 %).

F = 175°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +15,8$  (c 0,6 eau).

15 Analyse	C	H	N
Calc. (0,15H <sub>2</sub> O)	34,75	4,45	8,10
Tr.	34,7	4,4	7,9

Exemple 26 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (26) :

3,5 g (18 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2-nitrate, 5,3 g (18 mmoles) de N-t-Boc-S acétamidométhyl-L-cystéine, 3,78 g (18 mmoles) de DCC, 2,43 g (18 mmoles) d'HOBt et 0,3 g (2 mmoles) de 4-pyrrolidinopyridine sont agités dans 150 ml de dichlorométhane (stabilisé sur amylène et séché sur alumine) pendant 24 heures. Après filtration du DCU, on ajoute 250 ml de dichlorométhane et la solution est lavée et séchée comme pour (1). Le produit isolé est recristallisé du mélange acétone-éther diisopropylique (40-60). On obtient 3,95 g (Rdt = 46 %).

F = 115°C,  $[\alpha]_D^{20} = +11,2$  (c 0,6 éthanol).

35 Analyse	C	H	N
Calc.	43,86	5,84	9,02
Tr.	43,8	5,9	9,0



Exemple 27 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (27) :

A 21 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2,3 g du composé précédent (26). La solution est agitée 1 heure à température ambiante et le précipité formé est filtré et lavé à l'éther avant d'être recristallisé dans l'éthanol. On obtient 1,75 g (Rdt = 88 %).

10 F = 161-162°C,  $[\alpha]_D^{20} = +31,6$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N
Calc.	35,86	5,01	10,45
Tr.	35,4	4,9	10,3

15 Exemple 28 : 5-O-[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (28) :

7,8 g (30 mmoles) de chlorure d'acide thiosalicylique S-benzylé sont dissous dans 65 ml de pyridine anhydre et introduits dans le réacteur. On coule alors goutte à goutte à 40°C une solution de 4 g (21 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2-nitrate dans 35 ml de pyridine anhydre. Sous agitation, on laisse réagir pendant 24 heures. On traite alors comme pour (22). Le produit est recristallisé dans le mélange méthanol-acétone (40-20). On obtient 4,4 g de produit (Rdt = 51 %).

20 F = 105-106°C,  $[\alpha]_D^{20} = +77,2$  (c 2, acétone).

Analyse	C	H	N
Calc.	57,55	4,59	3,35
Tr.	57,5	4,5	3,3

30 Exemple 29 : Bis[5-O[(2-thio)benzoyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol] (29) :

13,5 g (60 mmoles) d'acide acétamidométhyl thiosalicylique sont agités avec 50 ml de chlorure de thionyle pendant 1 heure à 70°C, on évapore sous vide le chlorure de thionyle en excès en évitant de dépasser 50°C. Après refroidissement, on ajoute 60 ml de pyridine

sèche, ce qui provoque une vive effervescence et une montée en température. Par décantation, on récupère la solution noire et on y ajoute goutte à goutte une solution de 3,8 g (20 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-2-ni-  
 5 trate dans 10 ml de pyridine. On agite 30 heures à 40°C et on évapore la pyridine sous vide. On reprend au dichlorométhane, on filtre sur silice et la solution est lavée et séchée comme pour (1). Le produit récupéré est chromatographié sur colonne de silice. On isole 3,5 g de  
 10 produit qui est recristallisé dans le mélange acétone-éthanol (1-2). On obtient 1,8 g (Rdt = 34 %) de produit.

F = 140-142°C,  $[\alpha]_D^{20} = +79,2$  (c 0,5 acétone).

Analyse	C	H	O	N	S
15 Calc.	47,85	3,71	34,32	4,29	9,83
Tr.	47,8	3,3	34,3	4,0	9,6

Exemple 30 : 5-[[[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, mono-chlorhydrate (30) :

20 \* Méthode A :

On agite à 0°C une solution de 3,2 g (16,85 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 120 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 1,87 g (14,05 mmoles) de  
 25 -L-thioprolin, 2,9 g (14,05 mmoles) de DCC et 1,9 g (14,05 mmoles) d'HOBt. Après 3 heures à cette température, on agite encore 20 heures à température ambiante. Après filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie l'huile sur silice (230-400 mesh ASTM).  
 30 L'huile isolée est solubilisée dans du dichlorométhane et on fait barboter du chlorure d'hydrogène. Après évaporation du solvant, le résidu est cristallisé avec le méthanol puis recristallisé dans ce solvant. On obtient 2,6 g (Rdt = 54. %).

35 \* Méthode B :

On agite à température ambiante une solution de 5 g (26,3 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-

iditol-5-amino-2-nitrate dans 300 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 6,13 g (26,3 mmol) de N-t-Boc-L-thioproline, 5,43 g (26,3 mmol) de DCC et 3,55 g (26,3 mmol) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 200 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 10,5 g d'une huile correspondant au 5-[[3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (50). Celle-ci n'a pas été cristallisée ; elle est traitée directement.

A 80 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute les 10,5 g du composé précédent. La solution est agitée 3 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré puis lavé à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 7,35 g de produit (30) (Rdt = 81 %).

F = 185-199°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -60,7$  (c 2, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc.	35,14	4,72	12,30	10,37
Tr.	35,1	4,5	12,1	10,4

Exemple 31 : 5-[[3-formyl 2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (31) :

On agite à température ambiante une solution de 2,94 g (15,5 mmol) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 150 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2,95 g (15,5 mmol) de N-formyl-L-diméthylthioproline, 3,20 g (15,5 mmol) de DCC, 2,1 g (15,5 mmol) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, évapore le solvant et chromatographie le solide obtenu (sur silice 230-400 mesh ASTM). Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 3,05 g (Rdt = 54 %) de solide blanc.

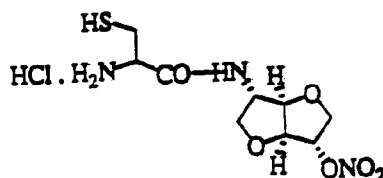
F = 158°C,  $[\alpha]_D^{20} = -59$  (c 0,6 acétone).

Analyse		C	H	N
	Calc.	43,20	5,30	11,63
5	Tr.	43,0	5,3	11,7

Exemple 32 : 5-[[[(2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (32) :

On agite à température ambiante une solution de 3 g (15,8 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 130 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,07 g (15,5 mmoles) de -L-diméthylthioprolino, 3,26 g (15,7 mmoles) de DCC et 2,14 g (15,7 mmoles) d'HOBT. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, évapore le solvant et chromatographie le résidu huileux sur silice (230-400 mesh ASTM). On procède ensuite comme pour (30) et on obtient 2,7 g (Rdt = 47 %) de produit recristallisé dans le méthanol.

F = 196°C (déc),  $[\alpha]_D^{20}$  = de -12 à +17 (c 0,6 eau) ; variation due à l'instabilité du produit dans l'eau ; il se transforme en :



qui évolue lui-même vers la forme oxydée (cystine).

Analyse		C	H	N	Cl
30	Calc.	38,97	5,45	11,36	9,58
	Tr.	38,5	5,4	11,1	9,5

Exemple 33 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (33) :

On agite à température ambiante une solution de 2,56 g (13,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 120 ml de dichlorométhane

anhydre. On ajoute successivement 3,95 g (13,5 mmoles) de N-t-Boc-S-acétamidométhyl-L-cystéine, 2,8 g (13,5 mmoles) de DCC, 1,82 g (13,5 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie sur silice le composé pâteux isolé (230-400 mesh ASTM). On recristallise le solide obtenu dans l'acétate d'éthyle. On obtient 5,9 g (Rdt = 94 %).

F = 152°C,  $[\alpha]_D^{20} = +26,1$  (c 0,6 acétone).

10	Analyse	C	H	N
	Calc.	43,96	6,07	12,06
	Tr.	44,1	6,0	12,0

Exemple 34 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (34) :

A 13 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1,6 N dans le méthanol, on ajoute 2 g du composé précédent (33). La solution est agitée 24 heures à température ambiante et on filtre le solide blanc. On évapore le solvant du filtrat et on chromatographie le composé visqueux obtenu (silice 230-400 mesh ASTM). On cristallise l'huile isolée avec de la pyridine et de l'acétone et le solide est recristallisé du mélange éthanol-acétone, puis dans l'éthanol. On obtient 0,95 g (Rdt = 55 %).

25 F = 183°C,  $[\alpha]_D^{20} = +28,3$  (c 0,6 eau).

	Analyse	C	H	N
	Calc. (0,15 H <sub>2</sub> O)	35,71	5,31	13,88
	Tr.	35,7	5,3	13,7

30 Exemple 35 : L-cystéine, S-[(2-nitro-phényl)thio]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (35) :

A une solution de 2 g (4,3 mmoles) de (33) dans 12 ml d'acide acétique anhydre, on coule, à température ambiante et sous agitation, une solution de 1 g (5,2 mmoles) de chlorure de 2-nitrobenzènesulfényle. Après 2 heures 30 de réaction, on évapore l'acide acé-

tique sous vide. L'huile obtenue est cristallisée à l'éther, puis on chromatographie le produit sur silice (230-400 mesh ASTM). Le solide isolé est recristallisé dans le méthanol. On obtient 1,1 g (Rdt = 38 %).

5 F = 157-158°C,  $[\alpha]_D^{20} = +5,33$  (c 0,6 acétone).

Analyse	C	H	N
Calc.	43,95	4,79	10,25
Tr.	43,9	4,7	10,2

10 Dans les conditions de la réaction, un sous-produit est obtenu en quantité importante ; il correspond au sel de l'amine (36) formé après départ du groupement t-butoxy-carbonyle.

Exemple 36 : L-méthionine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide  
15 du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (37) :

On agite à température ambiante une solution de 3,85 g (22 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 190 ml de dichlorométhane  
20 anhydre. On ajoute successivement 5 g (20 mmoles) de N-t-Boc-L-méthionine, 4,15 g (21 mmoles) de DCC et 2,7 g (21 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, on évapore le solvant et on chromatographie l'huile obtenue (silice 230-400 mesh ASTM). Le composé isolé est recristallisé dans le mélange acétate  
25 d'éthyle-éther diisopropylique (1-2). On obtient 4,7 g (Rdt = 55 %).

F = 96°C.

Le traitement de ce composé par une solution  
30 d'acide chlorhydrique 1,7 N dans le méthanol permet d'enlever le groupement t-butoxy-carbonyle et conduit au chlorhydrate d'amine correspondant (38).

Exemple 37 : 5-[[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (39) :

35 On agite à température ambiante une solution de 3 g (15,8 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 130 ml de dichlorométhane

37

anhydre. On ajoute successivement 3,2 g (13,1 mmoles) d'acide thiosalicylique S-benzylé et 2,75 g (13,3 mmoles) de DCC. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, on évapore le solvant et on chromatographie l'huile obtenue  
 5 (silice 230-400 mesh ASTM). Après recristallisation du mélange acétone-hexane, on obtient 2,55 g (Rdt = 47 %).

F = 87-88°C,  $[\alpha]_D^{20} = +29,3$  (c 2 acétone).

Analyse		C	H	N
10	Calc.	57,68	4,84	6,72
	Tr.	57,6	5,0	6,7

Exemple 38 : 2-[[[4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, mono-chlorhydrate (40) :

15 On agite à température ambiante une solution de 4,45 g (23,4 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-glucitol-2-amino-5-nitrate dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,1 g (23,3 mmoles) de -L-thioprolino, 4,8 g (23,3 mmoles) de DCC et 3,15 g  
 20 (23,3 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, on évapore le solvant et on chromatographie le composé obtenu (silice 230-400 mesh ASTM). On procède ensuite comme pour (30) et on recristallise du méthanol le chlorhydrate obtenu. On isole 2,3 g (Rdt =  
 25 29 %).

F = 187-188°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +11,8$  (c 0,6 eau).

Analyse		C	H	N	S	Cl
30	Calc.	35,14	4,72	12,30	9,38	10,37
	Tr.	35,2	4,7	11,7	9,2	10,3

Exemple 39 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (41) :

35 On agite à température ambiante une solution de 4,15 g (21,8 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-glucitol-2-amino-5-nitrate dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 6,4 g (21,8 mmoles) de

N-t-Boc-S-acétamidométhyl-L-cystéine, 4,53 g (21,9 mmol) de DCC et 2,95 g (21,8 mmol) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie sur silice (230-400 mesh ASTM). Le composé isolé est recristallisé dans l'acétate d'éthyle ; on obtient 4,5 g (Rdt = 44 %).

F = 90-92°C,  $[\alpha]_D^{20} = +78,1$  (c 0,6 éthanol).

Analyse	C	H	N	O
10 Calc. (0,6 H <sub>2</sub> O)	42,96	6,18	11,78	32,31
Tr.	42,9	6,2	11,7	32,4

Exemple 40 : L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (42) :

15 A 23 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2,2 N dans le méthanol, on ajoute 4,3 g de composé précédent (41). On agite 18 heures à température ambiante et on concentre la solution avant de la chromatographier sur silice (230-400 mesh ASTM). Le composé isolé est recrystal-

20 tallisé dans l'éthanol ; on obtient 3,1 g (Rdt = 83 %).

F = 94-95°C,  $[\alpha]_D^{20} = +74,8$  (c 0,6 eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc. (0,8 H <sub>2</sub> O)	34,71	5,23	13,49	8,53
25 Tr.	34,7	5,4	13,3	8,6

Exemple 41 : L-méthionine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (43) :

On agite à température ambiante une solution de 3,26 g (18 mmol) de 1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-glucitol-2-amino-5-nitrate dans 170 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 4,5 g (18 mmol) de N-t-Boc-L-méthionine, 7,65 g (18 mmol) de CMC et 2,42 g (18 mmol) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on

35 ajoute du dichlorométhane et on procède comme pour la préparation de (1). On isole 5,4 g d'un solide qui est



recristallisé dans le mélange éthanol-éther diisopropylique (1-4). On obtient 2,55 g (Rdt = 34 %).

F = 114°C,  $[\alpha]_D^{20} = +67,6$  (c 0,6 éthanol).

5	Analyse	C	H	N
	Calc.	45,59	6,45	9,96
	Tr.	45,3	6,3	9,8

Le traitement de ce composé par une solution d'acide chlorhydrique 1,7 N dans le méthanol conduit au chlorhydrate correspondant (44).

Exemple 42 : 2-[[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]amino]-, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (45) :

On agite à température ambiante une solution de 3,5 g (18,4 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-glucitol-2-amino-5-nitrate dans 160 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 4,5 g (18,4 mmoles) d'acide thiosalicylique S-benzylé et 3,8 g (18,4 mmoles) de DCC. Après 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie le résidu sur silice (230-400 mesh ASTM) et on recristallise le composé isolé dans le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique. On obtient 2,2 g (Rdt = 36 %).

F = 86-90°C,  $[\alpha]_D^{20} = +64,8$  (c 0,6 éthanol).

25	Analyse	C	H	N
	Calc.	57,68	4,84	6,72
	Tr.	57,7	4,8	6,6

Exemple 43 : 5-[[[(3-acétyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (51) :

On agite à température ambiante une solution de 2 g (10,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 80 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 1,84 g (10,5 mmoles) de N-acétyl-L-thioprolin, 4,45 g (10,5 mmoles) de CMC et 1,42 g (10,5 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on ajoute 50 ml de dichlorométhane et on effectue les

lavages comme pour (1). Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g de produit (Rdt = 44 %).

5 F = 169°C,  $[\alpha]_D^{20} = -62,0$  (c 1, éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	41,50	4,93	12,10
Tr.	41,4	4,9	12,1

10 Exemple 44 : 5-[[[(3-benzoyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (52) :

On agite à température ambiante une solution de 2 g (10,5 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2,5 g (10,5 mmoles) de N-benzoyl-L-thioprolin, 2,16 g (10,5 mmoles) de DCC et 1,42 g (10,5 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et le produit isolé est recristallisé dans le méthanol ; on obtient 2,04 g de composé (Rdt = 40 %).

25 F = 166-167°C,  $[\alpha]_D^{20} = -106,9$  (c 1, DMSO).

Analyse	C	H	N
Calc.	49,87	4,68	10,26
Tr.	49,7	4,6	10,2

Exemple 45 : 5-[[[(3-t-butoxycarbonyl-2-méthyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (53) :

On agite à température ambiante une solution de 3 g (15,7 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 120 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,9 g (15,7 mmoles) de N-t-Boc-2-méthyl-L-thioprolin, 3,26 g (15,7 mmoles) de DCC et 2,13 g (15,7 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de

réaction et filtration du DCU, on ajoute 80 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole 5,6 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 4,17 g de produit (Rdt = 63 %). La RMN indique une seule configuration pour le carbone 2.

F = 129-130°C,  $[\alpha]_D^{20} = -18,8$  (c 1, éthanol).

10	Analyse	C	H	N
	Calc.	45,82	6,01	10,02
	Tr.	45,7	6,0	10,0

Exemple 46 : 5-[[[(2-méthyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (54) :

A 34 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 4,09 g du composé précédent. La solution est agitée 16 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré puis lavé à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,58 g de produit (Rdt = 74 %). La RMN montre qu'il correspond à un mélange de deux diastéréoisomères en 2.

25 F = 209°C (déc.),  $[\alpha]_D^{20} = -55,1$  (c 1, eau).

	Analyse	C	H	N	Cl
	Calc.	37,13	5,10	11,81	9,96
	Tr.	37,2	5,1	11,8	9,9

Exemple 47 : 5-[[[(3-t-butoxycarbonyl-2-méthoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (55) :

On agite à température ambiante une solution de 1,73 g (9,1 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 50 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2,66 g (9,1 mmoles) de N-t-Boc-2-méthoxycarbonyl-L-thioprolin, 1,89 g (9,1 mmoles) de DCC et 1,23 g (9,1 mmoles) d'HOBT. Après

24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 50 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu huileux obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole 2,44 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans le méthanol. On obtient 2,04 g de produit (Rdt = 48 %). La RMN indique une seule configuration pour le carbone 2.

F = 132-133°C,  $[\alpha]_D^{20} = -13,9$  (c 1, éthanol).

10	Analyse	C	H	N
	Calc.	44,06	5,44	9,07
	Tr.	44,2	5,6	9,2

Exemple 48 : 5-[[3-t-butoxycarbonyl-2-phényl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (56) :

On agite à température ambiante une solution de 5 g (26,29 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 8,1 g (26,29 mmoles) de N-t-Boc-2-phényl-L-thiopropine, 5,4 g (26,29 mmoles) de DCC et 3,6 g (26,29 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu huileux obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole 10,7 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient 9,3 g de produit (Rdt = 73 %). La RMN indique une seule configuration pour le carbone 2.

30 F = 115°C,  $[\alpha]_D^{20} = +87,5$  (c 1, éthanol).

	Analyse	C	H	N
	Calc. (0,5 H <sub>2</sub> O)	51,42	5,74	8,56
	Tr. .	51,3	5,6	8,6

Exemple 49 : 5-[[[(2-phényl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (57) :

A 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2 g du composé précédent. La solution est agitée 16 heures à température ambiante et après évaporation du solvant, on récupère 1,66 g d'un solide blanc. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 0,95 g de produit (Rdt = 50 %). La RMN montre qu'il correspond à un mélange de deux diastéréoisomères en 2.

F = 197°C (déc.),  $[\alpha]_D^{20} = -38,1$  (c 1, DMSO).

Analyse	C	H	N	Cl
15 Calc. (0,6 H <sub>2</sub> O)	44,83	4,98	9,80	8,27
Tr.	44,5	4,7	9,6	8,4

Exemple 50 : 5-[[[(3-t-butoxycarbonyl-2-butyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (58) :

On agite à température ambiante une solution de 4 g (21 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 6,08 g (21 mmoles) de N-t-Boc-2-butyl-L-thiopropiline, 4,34 g (21 mmoles) de DCC et 2,84 g (21 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 120 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu huileux obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole 7,8 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole. On obtient 4,76 g de produit (Rdt = 49 %). La RMN indique une seule configuration pour le carbone 2.

F = 91-92°C,  $[\alpha]_D^{20} = +4,3$  (c 1, éthanol).

44

Analyse		C	H	N
	Calc.	49,44	6,77	9,11
	Tr.	49,7	6,7	9,1

Exemple 51 : 5-[[[(2-butyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (59) :

A 28 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 3,8 g du composé précédent. La solution est agitée 16 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré, puis lavé à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,33 g de produit (Rdt = 71 %). La RMN montre qu'il correspond à un mélange de deux diastéréoisomères en 2.

F = 198-200°C (déc.),  $[\alpha]_D^{20} = -34,2$  (c 1, DMSO).

Analyse		C	H	N	Cl
	Calc.	42,31	6,09	10,58	8,81
	Tr.	42,1	6,0	10,4	8,6

III - SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I avec n = 1.

III-a : R-CO + A-Y-B :

Le Tableau III ci-après montre les différents dérivés synthétisés.

TABLEAU III

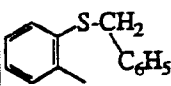
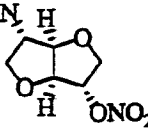
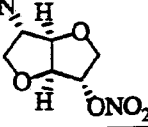
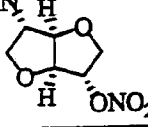
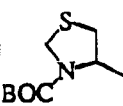
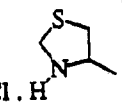
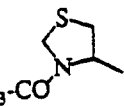
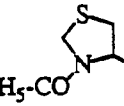
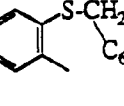
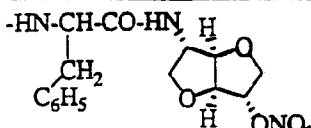
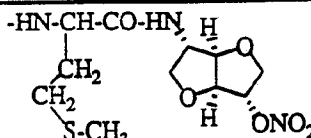
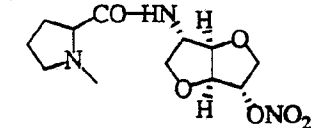
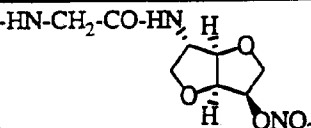
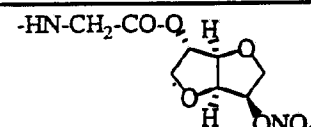
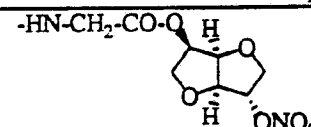
	R \ A-Y-B	R				
		BOC-N	HCl.H	CH <sub>3</sub> -CO-N	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-N	
30		60	46	75	76	47
		61	62			
35		63	64			

TABLEAU III

5	A-Y-B	R					
			65	66			
10			67	68			
			69	70			
15				71			
20			72	73			
				74			

25 Exemple 52 : 5-[[2-[[[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (60) :

On agite à température ambiante une solution de 1 g (4,05 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 35 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 0,94 g (4,05 mmoles) de N-t-Boc-L-thioprolino, 0,83 g (4,05 mmoles) de DCC et 0,55 g (4,05 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU et évapore le solvant. On chromatographie l'huile sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 1,8 g d'une huile qui cristallise. Le solide obtenu est recristallisé dans le

46

mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique, puis lavé à l'éther de pétrole. On obtient 1,33 g de produit (Rdt = 71 %).

5 F = 127-129°C,  $[\alpha]_D^{20} = -38,3$  (c 0,6, éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	44,15	5,66	12,11
Tr.	43,8	5,6	12,0

Exemple 53 : 5-[[2-[[[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl] amino] 1-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (46) :

\* Méthode A :

A 132 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 18 g du composé précédent (60). La solution est agitée 16 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré, puis lavé à l'éther ; en concentrant les eaux mères, on récupère un deuxième jet de produit qui est ajouté au précédent. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 11,9 g de produit (Rdt = 76 %).

F = 183-188°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -46,9$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N
Calc.	36,14	4,80	14,04
Tr.	36,1	4,8	14,1

\* Méthode B :

On agite à température ambiante une solution de 2 g (8,09 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 1,07 g (8 mmoles) de -L-thioprolina, 1,65 g (8 mmoles) de DCC et 1,09 g (8 mmoles) d'HOBT. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU et on évapore le solvant. On chromatographie l'huile sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole un composé qui est transformé en son chlorhydrate, comme pour (30) ; le solide est chauffé à reflux dans l'acétate d'éthyle, filtré et



47

recristallisé du méthanol. On obtient 2,15 g (Rdt = 67 %).

F = 183°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -46,9$  (c 1 eau).

5	Analyse	C	H	N
	Calc.	36,14	4,80	14,04
	Tr.	36,0	4,8	13,9

Exemple 54 : 5-[[2-[[[3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidi-  
nyl) carbonyl] amino] 1-(2-méthyl (2S))-oxo éthyl]  
10 amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol  
(61) :

On agite à température ambiante une solution  
de 5 g (19,1 mmoles) de la forme base correspondant à (8)  
dans 190 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute succes-  
sivement 4,5 g (19,1 mmoles) de N-t-Boc-L-thioprolino, 4  
g (19,1 mmoles) de DCC et 2,6 g (19,1 mmoles) d'HOBT.  
Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU et évapore  
le solvant. On chromatographie l'huile sur silice (230-  
400 mesh ASTM) et on isole une huile qui est solubilisée  
à chaud dans l'acétate d'éthyle ; on cristallise ainsi le  
DCU restant. On ajoute au filtrat l'éther diisopropy-  
lique, ce qui permet de récupérer 6,5 g de composé  
attendu. Le solide ainsi obtenu est recristallisé deux  
fois dans le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropy-  
lique. On obtient 4,8 g de produit (Rdt = 52 %).

F = 150°C,  $[\alpha]_D^{20} = -77,5$  (c 1, éthanol).

	Analyse	C	H	N
	Calc.	45,37	5,92	11,76
30	Tr.	45,2	5,9	11,8

Exemple 55 : 5-[[2-[[[4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]  
1-(2-méthyl (2S))-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro,  
1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (62) :

A 14 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2 g du composé pré-  
cédent (61). La solution est agitée 5 heures à tempéra-  
ture ambiante et le solide blanc formé est filtré puis

lavé à l'éther. Après recristallisation dans l'éthanol puis dans le méthanol, on obtient 0,95 g de produit (Rdt = 54 %).

5 F = 185-186°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -75,0$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc. (0,3 H <sub>2</sub> O)	37,30	5,19	13,38	8,47
Tr.	37,3	5,1	13,3	8,6

Exemple 56 : 5-[[2-[[[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidi-  
 10 nyl) carbonyl] amino] 1-(2-isopropyl (2S))-oxo éthyl]  
 amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol  
 (63) :

On agite à température ambiante une solution  
 de 2 g (6,9 mmoles) de la forme base correspondant à (10)  
 15 dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute succes-  
 sivement 1,63 g (6,9 mmoles) de N-t-Boc-L-thiopropine,  
 1,43 g (6,9 mmoles) de DCC et 0,95 g (6,9 mmoles) d'HOBt.  
 Après 20 heures de réaction et filtration du DCU, on  
 ajoute 80 ml de dichlorométhane et on effectue les  
 20 lavages comme pour (1). Le résidu huileux obtenu après  
 évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh  
 ASTM) et on isole 2,55 g d'une pâte blanche qui est  
 recristallisée dans le mélange acétate d'éthyle-éther  
 diisopropylique. On obtient 1,95 g de produit (Rdt =  
 25 56 %).

F = 108-109°C,  $[\alpha]_D^{20} = -57,5$  (c 0,6, éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	47,61	6,39	11,10
Tr.	47,5	6,4	11,2

Exemple 57 : 5-[[2-[[[(4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]  
 1-(2-isopropyl (2S))-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-  
 30 nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate  
 (64) :

35 A 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 5,9 g du composé  
 précédent (63). La solution est agitée 3 heures à tempé-

rature ambiante et le solide blanc formé est filtré puis lavé à l'éther. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 3 g de produit (Rdt = 58 %).

5 F = 169°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -60,7$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc.	40,86	5,71	12,70	8,04
Tr.	40,9	5,6	12,6	8,0

Exemple 58 : 5-[[2-[[[3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidi-  
10 nyl) carbonyl] amino] 1-(2-benzyl (2S))-oxo éthyl]  
amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol  
(65) :

On agite à température ambiante une solution de 5 g (14,8 mmoles) de la forme base correspondant à  
15 (12) dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,45 g (14,8 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-  
proline, 3,05 g (14,8 mmoles) de DCC et 2 g (14,8 mmoles) d'HOBt. Après 20 heures de réaction et filtration du DCU,  
20 on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu pâteux obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 8,5 g d'une pâte blanche qui est recristallisée dans l'acétate d'éthyle. On obtient 5,2 g de produit (Rdt = 63 %).

25 F = 139-140°C,  $[\alpha]_D^{20} = -68,7$  (c 1, éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	52,17	5,84	10,14
Tr.	52,3	5,9	10,1

30 Exemple 59 : 5-[[2-[[[4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-(2-benzyl (2S))-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (66) :

A 23 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 3,65 g du composé  
35 précédent (65). La solution est agitée 15 heures à température ambiante et le solide pâteux formé est récupéré, lavé à l'acétate d'éthyle puis à l'éther. Après recr-

50

tallisation dans l'éthanol, on obtient 1,8 g de produit (Rdt = 55 %).

F = 142-152°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -25,0$  (c 1, eau).

5	Analyse	C	H	N	Cl
	Calc. (0,8 H <sub>2</sub> O)	45,33	5,32	11,13	7,04
	Tr.	45,1	5,0	11,5	6,9

Exemple 60 : 5-[[2-[[[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidi-  
nyl) carbonyl] amino] 1-(2-(2'-thiométhyl) éthyl (2S))-  
10 oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-  
dianhydro-L-iditol (67) :

On agite à température ambiante une solution de 7,2 g (22,4 mmoles) de la forme base correspondant à (38) dans 220 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute  
15 successivement 5,22 g (22,4 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-  
proline, 4,62 g (22,4 mmoles) de DCC et 3,03 g  
(22,4 mmoles) d'HOBt. Après 20 heures de réaction, on  
filtre le DCU et évapore le solvant. Le résidu huileux  
est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on  
20 isole 11,9 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans  
le mélange acétate d'éthyle-éther diisopropylique. On  
obtient 9,90 g de produit (Rdt = 82 %).

F = 141°C,  $[\alpha]_D^{20} = -54,66$  (c 0,6, éthanol).

25	Analyse	C	H	N
	Calc.	44,76	6,01	10,44
	Tr.	44,9	6,0	10,3

Exemple 61 : 5-[[2-[[[(4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino]  
1-(2-(2'-thiométhyl) éthyl (2S))-oxo éthyl] amino]-, 5-  
30 déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlor-  
hydrate (68) :

A 68 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 8,5 g du composé précédent (67). La solution est agitée 16 heures à tempé-  
35 rature ambiante et le solide blanc formé est filtré, lavé  
à l'acétate d'éthyle puis à l'éther. Après recristallisa-

51

tion dans le méthanol, on obtient 3,7 g de produit (Rdt = 49 %).

F = 149°C,  $[\alpha]_D^{20} = -43,7$  (c 1, eau).

5	Analyse	C	H	N	Cl
	Calc.	38,09	5,32	11,84	7,49
	Tr.	37,8	5,3	11,8	7,5

Exemple 62 : 5-[[[N-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidi-  
nyl) carbonyl]-2-pyrrolidinyl (2S)] carbonyl] amino]-, 5-  
10 déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (69) :

On agite à température ambiante une solution de 5,11 g (17,7 mmoles) de la forme base correspondant à (14) dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 4,12 g (17,7 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-  
15 proline, 3,65 g (17,7 mmoles) de DCC et 2,39 g (17,7 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le solide jaune obtenu après évaporation est chromatographié sur silice  
20 (230-400 mesh ASTM) et on isole 7,8 g d'une huile qui cristallise. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 5,4 g de produit (Rdt = 60 %).

F = 161-162°C,  $[\alpha]_D^{20} = -126,4$  (c 1, éthanol).

25	Analyse	C	H	N
	Calc.	47,80	6,02	11,15
	Tr.	48,0	5,9	11,2

Exemple 63 : 5-[[[N-[(4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-2-pyrrolidinyl (2S)] carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro,  
30 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol monochlorhydrate (70) :

A 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 2,86 g du composé précédent (69). La solution est agitée 18 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré puis  
35 lavé à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,06 g de produit (Rdt = 82 %).

F = 185°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -133$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc. (0,1 H <sub>2</sub> O + 0,05 HCl)	40,70	5,29	12,65	8,40
5 Tr.	40,7	5,3	12,3	8,4

Exemple 64 : 2-[[2-[[[4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl] amino]-, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (71) :

On agite à température ambiante une suspension  
 10 de 5,3 g (21,4 mmoles) de la forme base correspondant à (16) dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 5 g (21,4 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-  
 proline, 4,42 g (21,4 mmoles) de DCC et 2,9 g (21,4 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et fil-  
 15 tration du DCU, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 5,75 g (Rdt = 58 %) d'une mousse sèche qui n'a pu être cristallisée. Le produit est  
 20 traité directement.

A 41 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 5,75 g du composé précédent. La solution est agitée 16 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré, lavé à  
 25 l'acétate d'éthyle puis à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 2,6 g de produit (Rdt = 52 %).

F = 195°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = +24,5$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
30 Calc.	36,13	4,80	14,04	8,89
Tr.	36,0	4,8	14,0	9,1

Exemple 65 : 2-O-[2-[[[3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-  
 35 dianhydro-D-glucitol (72) :

On agite à température ambiante une suspension de 2,07 g (7,27 mmoles) de (2) dans 60 ml de dichloro-

méthane anhydre. On ajoute 1,03 ml de triéthylamine (7,33 mmoles), ce qui provoque la dissolution du solide. On ajoute successivement 1,7 g (7,27 mmoles) de N-t-Boc-L-thioprolino, 3,08 g (7,27 mmoles) de CMC et 0,98 g (7,27 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on ajoute 140 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). L'huile obtenue après évaporation est chromatographiée sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 1,97 g d'un solide qui est recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole. On obtient 1,71 g de produit (Rdt = 50 %).

$F = 80-82^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,1$  (c 1, éthanol).

Analyse		C	H	N
15	Calc.	44,06	5,44	9,07
	Tr.	44,1	5,3	9,0

Exemple 66 : 2-O-[2-[[[4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (73) :

On agite à température ambiante une suspension de 3,7 g (13 mmoles) de (2) dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute 1,83 ml de triéthylamine (13 mmoles), ce qui provoque la dissolution du solide. On ajoute successivement 3,03 g (22,75 mmoles) de L-thioprolino, 2,68 g (13 mmoles) de DCC et 1,76 g (13 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on filtre le DCU et évapore le solvant. Le résidu est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 4,1 g d'une huile. Celle-ci est diluée dans 80 ml de dichlorométhane et on fait barboter du chlorure d'hydrogène pendant quelques secondes. Le chlorhydrate précipite sous forme de pâte ; après élimination du solvant et lavage de la pâte au dichlorométhane puis à l'éther, on observe un durcissement du produit qui forme une poudre fine après filtration. Après triturations et lavages à

54

l'hexane et à l'éther, on obtient finalement 2,84 g de produit (Rdt = 54 %).

F = 103°C,  $[\alpha]_D^{20} = +24,2$  (c 1, eau).

5	Analyse	C	H	N	Cl
	Calc. (0,3 H <sub>2</sub> O + 0,05 HCl)	35,41	4,61	10,32	9,14
	Tr.	35,4	4,6	10,1	9,0

Exemple 67 : 5-O-[2-[[[4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (74) :

On agite à température ambiante une suspension de 6,04 g (21,21 mmoles) de (3) dans 200 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute 2,98 ml de triéthylamine (21,21 mmoles), ce qui provoque la dissolution du solide. On ajoute successivement 4,95 g (21,21 mmoles) de N-t-Boc-L-thioprolino, 8,99 g (21,21 mmoles) de CMC et 2,87 g (21,21 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole 7,4 g d'une mousse sèche qui n'a pu être cristallisée. Le produit est traité directement.

A 62 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 7,2 g du composé précédent. La solution est agitée 18 heures à température ambiante et après élimination du solvant, le résidu est lavé à l'acétate puis à l'éther. Après cristallisation et recristallisation dans l'éthanol, on obtient 2,7 g de produit (Rdt = 43 %).

30 F = 85°C,  $[\alpha]_D^{20} = +8,3$  (c 1, eau).

	Analyse	C	H	N	Cl
	Calc. (0,4 H <sub>2</sub> O)	35,41	4,65	10,32	8,71
	Tr.	35,4	4,6	10,1	8,6



Exemple 68 : 5-[[2-[[[(3-acétyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (75) :

On agite à température ambiante une solution de 3 g (12,13 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 120 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2,13 g (12,13 mmoles) de N-acétyl-L-thioprolino, 2,5 g (12,13 mmoles) de DCC et 1,64 g (12,13 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 80 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). Le résidu huileux obtenu après évaporation est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole un solide qui est recristallisé successivement dans l'acétate d'éthyle puis dans le méthanol. On obtient 2,2 g de produit (Rdt = 44 %).

F = 147-148°C,  $[\alpha]_D^{20} = -66,4$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N
Calc.	41,58	4,99	13,85
Tr.	41,3	4,8	13,8

Exemple 69 : 5-[[2-[[[(3-benzoyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl] amino] 1-oxo éthyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (76) :

On agite à température ambiante une solution de 1 g (4,05 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 60 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 1,24 g (5,25 mmoles) de N-benzoyl-L-thioprolino, 1,08 g (5,25 mmoles) de DCC et 0,71 g (5,25 mmoles) d'HOBt. Après 24 heures de réaction et filtration du DCU, on ajoute 40 ml de dichlorométhane et on effectue les lavages comme pour (1). On chromatographie le résidu obtenu après évaporation sur silice (230-400 mesh ASTM). On isole un solide blanc qui est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 0,65 g de produit (Rdt = 26 %).

F = 135-136°C.

56

Analyse	C	H	N
Calc. (0,2 H <sub>2</sub> O)	48,54	4,79	11,91
Tr.	48,5	4,7	11,8

Exemple 70 : 5-[[[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]amino]1-oxo éthyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (47) :

On agite à température ambiante une solution de 2 g (8,09 mmoles) de la forme base correspondant à (6) dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 2 g (8,19 mmoles) d'acide thiosalicylique S-benzylé et 1,68 g (8,19 mmoles) de DCC. Après 24 heures de réaction, filtration du DCU et évaporation du solvant, on chromatographie l'huile obtenue (silice 230-400 mesh ASTM) ; le composé isolé est recristallisé dans le méthanol. On obtient 2,08 g (Rdt = 54 %).

F = 113°C,  $[\alpha]_D^{20} = +22,5$  (c 0,4 éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	55,80	4,89	8,87
Tr.	55,6	4,9	8,8

III-b : R-CO-A + Y-B :

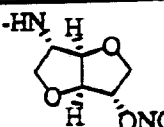
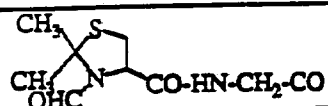
Le Tableau IV ci-après montre le dérivé synthétisé suivant cette méthode.

TABLEAU IV

25

30

35

R-CO-A	Y-B
	
	48

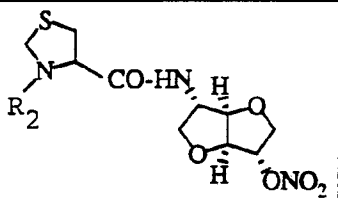
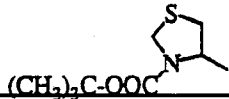
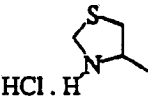
Exemple 71 : 5-[[2-[[[(3-formyl-2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]1-oxo éthyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (48) :

On agite à température ambiante une solution de 2,85 g (15 mmoles) de 1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-L-iditol-5-amino-2-nitrate dans 90 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,07 g (12,4 mmoles) de N-[4-(3-formyl-2,2 diméthyl-L-thiazolidine)carbonyl]-, glycine, 2,58 g (12,5 mmoles) de DCC et 1,68 g (12,4 mmoles) d'HOBt. Après 22 heures de réaction, on filtre le DCU et on évapore le solvant ; on chromatographie le résidu huileux sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole le composé qui est recristallisé dans le méthanol puis dans l'éthanol. On obtient 2,82 g (Rdt = 54 %).

F = 142-143°C,  $[\alpha]_D^{20} = +29,3$  (c 2, acétone).

Analyse	C	H	N
Calc.	43,05	5,30	13,39
Tr.	43,2	5,2	13,4

IV - SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE I avec  $n = 0$  et  $R_2 = CO-X$ .

	<b>R-CO-Y-B</b>	
	<b>X</b>	
		77
		78

Exemple 72 : 5-[[[N-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-4-thiazolidinyl (4R)] carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (77) :

On agite à température ambiante une solution de 4,65 g (15,2 mmoles) de la forme base correspondant à

(30) dans 250 ml de dichlorométhane anhydre. On ajoute successivement 3,55 g (15,2 mmoles) de N-t-Boc-L-thio-proline, 3,14 g (15,2 mmoles) de DCC et 2,06 g (15,2 mmoles) d'HOBt. Après 48 heures de réaction, on  
 5 filtre le DCU et évapore le solvant. Le résidu huileux est chromatographié sur silice (230-400 mesh ASTM) et on isole un solide blanc qui est recristallisé dans le mélange méthanol-éther diisopropylique, puis dans le méthanol. On obtient 3,2 g de produit (Rdt = 40 %).

10 F = 156°C,  $[\alpha]_D^{20} = -159,1$  (c 1, éthanol).

Analyse	C	H	N
Calc.	43,84	5,42	10,76
Tr.	43,6	5,3	10,8

15 Exemple 73 : 5-[[[N-[(4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-4-thiazolidinyl (4R)] carbonyl] amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol monochlorhydrate (78) :

A 12 ml d'une solution d'acide chlorhydrique  
 2N dans l'acétate d'éthyle, on ajoute 1,8 g du composé  
 20 précédent (77). La solution est agitée 18 heures à température ambiante et le solide blanc formé est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle puis à l'éther. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 0,83 g de produit (Rdt = 52 %).

25 F = 174°C (déc),  $[\alpha]_D^{20} = -174,9$  (c 1, eau).

Analyse	C	H	N	Cl
Calc.	36,80	4,63	12,26	7,76
Tr.	36,8	4,6	12,3	7,8

30 COMPTE RENDU PHARMACOLOGIQUE CONCERNANT LES COMPOSES  
SELON L'INVENTION.

#### TESTS PHARMACOLOGIQUES :

Exemple A : Effet vasorelaxant des composés conformes à l'invention sur des vaisseaux isolés.

35 Des rats Wistar adultes, pesant entre 250 et 350 g, sont anesthésiés par injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique (30 mg/kg). L'aorte thoracique est

prélevée rapidement et placée dans une solution de tampon bicarbonate de type Krebs-Ringer réfrigérée et oxygénée (composition [mM] : NaCl, 118 ; KCl, 4,7 ; CaCl<sub>2</sub>, 2,5 ; MgSO<sub>4</sub>, 1,2 ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1,2 ; NaHCO<sub>3</sub>, 25,0 ; EDTA calcium disodique, 0,026 ; glucose, 11,1). L'aorte est disséquée dans le but d'enlever le tissu conjonctif, puis sectionnée en 6 anneaux (longueur 5-10 mm). L'enthothélium est ôté par abrasion modérée de la surface intimale des segments aortiques à l'aide d'une paire de pinces. Ces segments sont ensuite placés entre deux crochets dans une cuve à organes isolés remplie de 25 ml de tampon bicarbonate (pH 7,4) thermostaté à 37°C et oxygénée à l'aide d'un mélange 95 % O<sub>2</sub>-5 % CO<sub>2</sub> (pH 7,4). Un des crochets est fixé à un point fixe, tandis que le second est raccordé à un transducteur, dans le but de mesurer les variations de tension isométrique (exprimées en grammes). Après une période d'équilibration de 30 min, les segments sont étirés progressivement de façon à atteindre le niveau de tension basale pour lequel la réponse contractile à la noradrénaline (10<sup>-7</sup> M) est maximale (tension optimale ; moyenne 2 g). L'absence d'endothélium est vérifiée par addition d'une concentration unique d'acétylcholine (10<sup>-6</sup> M), après pré-contraction des vaisseaux par la noradrénaline (10<sup>-7</sup> M). L'intégrité du muscle lisse vasculaire est également vérifiée en ajoutant une concentration unique d'un vasodilatateur dont la réponse est indépendante de la présence de l'endothélium, le SIN-1 (10<sup>-5</sup> M). Après cette procédure initiale, les aortes sont lavées, équilibrées pendant une période de 30 min, puis de nouveau contractées (noradrénaline 10<sup>-7</sup> M). L'effet relaxant de la substance à tester est ensuite évalué en ajoutant des concentrations croissantes de cette substance (de 10<sup>-8</sup> à 10<sup>-4</sup> M). Le maximum d'inhibition de la contraction provoquée par la noradrénaline (exprimée en pourcentage) est ensuite calculé ("relaxation maximale"). Lorsque cette relaxation maxi-

male est supérieure à 50 %, la concentration de substance testée produisant une inhibition de 50 % de la contraction maximale ( $IC_{50}$ ) est calculée. Le Tableau V suivant rassemble les  $IC_{50}$  et les pourcentages de relaxation 5 maximale des différents composés testés.

---

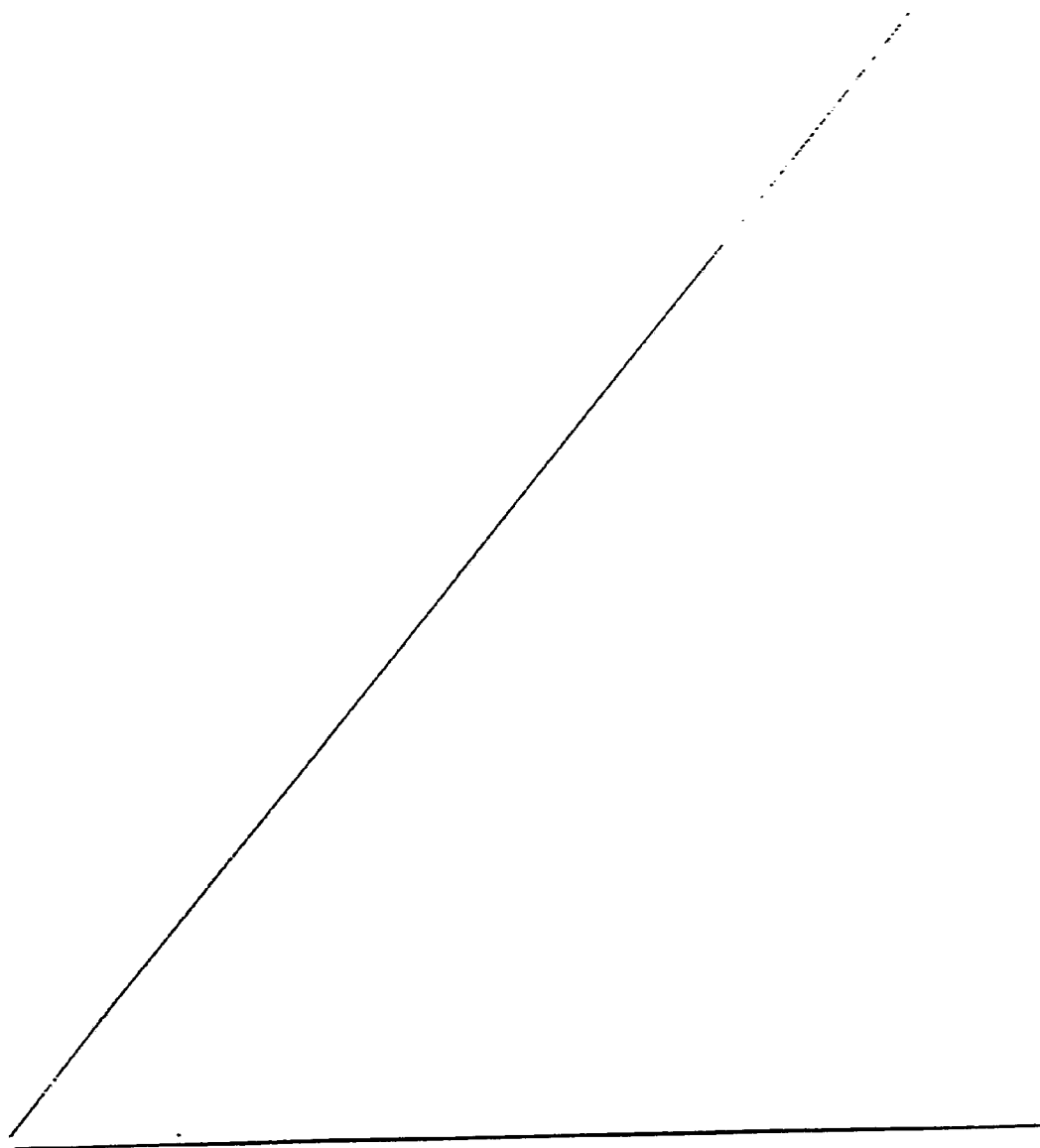


TABLEAU V

	Numéro	IC <sub>50</sub> (µM)	Relaxation Maximale
5	22	10	100 %
	30	10	100 %
	48	> 100	25 %
	28	50	70 %
	39	50	80 %
10	6	> 100	45 %
	4	20	75 %
	5	25	70 %
	46	100	50 %
	32	15	100 %
15	33	> 100	50 %
	34	> 100	25 %
	20	28	85 %
	31	25	83 %
	40	> 100	38 %
20	41	63	70 %
	42	33	92 %
	15	60	58 %
	16	> 100	41 %
	1	32	83 %
25	8	32	80 %
	37	13	100 %
	2	100	52 %
	14	14	98 %
	7	17	96 %
30	13	49	74 %
	3	79	63 %
	11	25	100 %
	35	100	46 %
	26	80	70 %
35	27	> 100	14 %
	9	80	70 %
	18	72	75 %
	19	> 100	40 %
	24	20	100 %
40	25	> 100	35 %
	43	32	80 %
	12	2,5	100 %
	21	100	31 %
	63	70	70 %
45	60	87	53 %
	67	9	100 %
	49	38	100 %
	61	32	100 %
	77	40	97 %

62

	Numéro	IC <sub>50</sub> (µM)	Relaxation Maximale
5	69	42	87 %
	65	20	100 %
	62	55	72 %
	64	51	84 %
	70	35	83 %
10	68	29	90 %
	72	64	67 %
	73	53	66 %
	71	70	66 %
	78	20	89 %

D'une façon générale, les produits qui présentent une relaxation maximale supérieure à 80 % avec une IC<sub>50</sub> inférieure à 50 µM sont considérés comme particulièrement intéressants ; toutefois, ce Tableau ne prend pas en compte les données concernant la tachyphylaxie, et certains produits tel que le (46) peuvent, si l'on tient compte de ce critère supplémentaire, présenter un intérêt.

**Exemple B : Effets hémodynamiques des composés conformes à l'invention chez le chien éveillé hypertendu (n = 3).**

Le Tableau VI suivant et la figure 1 montrent plus particulièrement l'évolution en fonction du temps de l'effet du composé (46) sur les divers paramètres hémodynamiques, le composé étant administré p.o. à la dose de 3 mg/kg. Le composé (46) diminue de manière significative, prononcée et prolongée la pression artérielle systolique (PAS) et la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG). Les figures 1 (figures 1a, 1b, 1c, 1d, 1e) illustrent ces résultats et montrent les variations (Δ) des paramètres hémodynamiques suivants : PAS (figure 1a), PAd (figure 1b), PTDVG (figure 1c), FC (figure 1d) et activité vasorelaxante (figure 1e).



TABLEAU VI

A. Paramètres :

		TEMPS (min)											
		vb	0	10	20	30	60	90	120	180	240	300	360
5	PAs	150	0	-5	0	0	-25	-30	-30	-15	-15	-15	-10
		185	0	0	0	0	-15	-25	-25	-25	-35	-25	-25
		155	0	-10	-5	-5	-25	-30	-30	-35	-40	-40	-35
	PAd	75	0	-5	0	5	5	5	5	10	10	10	10
		85	0	0	0	0	0	10	10	15	15	15	15
		70	0	-5	0	0	-5	-5	0	0	0	0	0
10	PTDVG	17	0	-1	-3	0	-7	-7	-9	-7	-7	-4	-5
		13	0	0	0	0	-3	-6	-7	-4	-5	0	-3
		9	0	-2	-2	-3	-3	-3	-2	-4	-4	-3	-4
	dp/dt	2500	0	-100	300	0	0	-200	-400	-300	-500	-300	-500
		2300	0	0	0	500	500	500	800	500	500	800	500
		2400	0	-400	-200	-200	-400	-400	-400	-200	-400	-400	-400
15	FC	80	0	0	35	0	10	35	55	35	40	45	15
		95	0	10	0	10	-10	45	65	40	20	40	10
		115	0	0	15	10	-20	-10	-20	20	20	-5	15

B. Moyennes : (n = 3)

		TEMPS (min)											
		vb	0	10	20	30	60	90	120	180	240	300	360
20	PAs	163	0	-5	-2	-2	-22	-28	-28	-25	-30	-27	-23
	moyenne	11	0	3	2	2	3	2	2	6	8	7	7
	SEM												
	PAd	77	0	-3	0	2	0	3	5	8	8	8	8
	moyenne	4	0	2	0	2	3	4	3	4	4	4	4
	SEM												
25	PTDVG	13	0	-1	-2	-1	-4	-5	-6	-5	-5	-2	-4
	moyenne	2	0	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
	SEM												
	dp/dt	2400	0	-167	33	100	33	-33	0	0	-133	33	-133
	moyenne	58	0	120	145	208	260	273	400	252	318	384	318
	SEM												
30	FC	97	0	3	17	7	-7	23	33	32	27	27	13
	moyenne	10	0	3	10	3	9	17	27	6	7	16	2
	SEM												

PAs = pression artérielle systolique

PAd = pression artérielle diastolique

PTDVG = pression télédiastolique du ventricule gauche

dp/dt = activité vasorelaxante

35 FC = fréquence cardiaque

vb = valeur basale

**Exemple C : Effets hémodynamiques des composés conformes à l'invention chez le porc ou le chien anesthésié.**

Les porcs sont de race "German land" (20-26 kg) et sont utilisés après un jeûne d'une nuit.

5 Les chiens, pesant entre 16 et 26 kg, sont les descendants d'un croisement de Labrador et de Harrier.

Pour les porcs, la sédation, l'analgésie et l'anesthésie sont induites par la kétamine HCl (20 mg/kg i.m.), le méthionidate HCl (10 mg/kg i.m.), la xylacine HCl (3 mg/kg i.m.) et du pentobarbital sodique (25-30 mg/kg en bolus i.v. ou 0,16 mg/kg/min en perfusion i.v.). Pour les chiens, l'anesthésie est induite à l'aide de pentobarbital sodique (45 mg/kg i.v.) et maintenue avec une perfusion i.v. (débit 8 mg/kg/h).

15 Les porcs ou les chiens sont mis sous respiration artificielle à l'air ambiant. L'analyse des gaz du sang ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ) est réalisée à intervalles de temps réguliers et de l'oxygène peut être délivré via le respirateur, si nécessaire.

20 Les paramètres hémodynamiques enregistrés incluent la pression ventriculaire gauche (PVG ; cathéter Millar PC350 Tip inséré via l'artère carotidienne), la pression sanguine systémique (PAs, PAd ; cathéter plein dans une artère fémorale), la pression de fin de diastole ventriculaire gauche (PTDVG), la contractilité ventriculaire ( $PVGdp/dt_{max}$ ) et la fréquence cardiaque (FC).

25 Après une période d'équilibration de l'ordre de 45 minutes, les composés étudiés sont administrés par voie intraduodénale (i.d.) ou par voie intraveineuse (i.v.) chez plusieurs animaux (1 à 4). Les variables hémodynamiques sont enregistrées de manière continue pendant 1 à 3 heures, en fonction de la durée d'action des composés.

35 Les effets des composés étudiés sont présentés comme la différence absolue par rapport à la valeur

basale (vb) mesurée avant l'administration des composés et sont présentés sur le Tableau VII (a, b, c).

Une activité antiangineuse s'apprécie par une diminution des PAS et des PTDVG (baisse du retour veineux).

TABLEAU VII a (i.d.)  
Effets hémodynamiques chez le Porc.

	Composé	Dose (mg/kg i.d.)	PAs (mmHg)	(min)	PTDVG (mmHg)	(min)
10	6	1,0	-31	>180	-4,0	>180
	5	1,0	-24	>120	-4,0	>120
	30	3,0	-40	> 60	-2,0	> 60
15	28	3,0	-28	>180	-6,0	>180
	4	3,0	-28	>120	-2,0	>120
	46	3,0	-30	>120	-5,0	>120
	32	3,0	-30	>180	-4,0	>180
20	48	10,0	-25	>180	-4,0	>180
	39	10,0	- 5	> 90	-1,0	> 90
	47	10,0	-10	>120	-1,0	> 90
	33	10,0	-12	> 60	-3,0	> 60
	34	10,0	-22	>180	-4,0	>180
25	23	10,0	0		0	
	31	10,0	-15	> 60	-2,0	> 60
	IS-5-MN	1,0	0		0	
	IS-5-MN	3,0	- 5	60	-3	60
30	IS-5-MN	10,0	-26	>120	-3,0	>120

TABLEAU VII b (i.v.)  
Effets hémodynamiques chez le Porc.

	Composé	Dose (mg/kg i.v.)	PAs (mmHg)	(min)	PTDVG (mmHg)	(min)
35	29	3	-42	10	-2,0	16
	?	3	-10	5	0,0	0
	22	10	-73	5	-2,0	5
40	20	10	-20	5	-4,0	5

TABLEAU VII c (i.d.)  
Effets hémodynamiques chez le Chien.

	Composé	Dose (mg/kg i.d.)	PAs (mmHg)	(min)	PTDVG (mmHg)	(min)
5						
	68	1	-30	>180	-3,0	180
	49	1,1	-32	>240		
	41	3	-25	>180	0,0	0
10	15	3	-20	>180	-3,0	>180
	8	3	-30	>150		
	13	3	-30	>120		
	3	3	-10	>60	-4,5	>60
	12	3	-30	>240		
15	21	3	-5	>60	-2,0	>60
	9	3	5	>60	0,0	0
	60	3	-15	>60	0,0	0
	67	3	-15	>90	-1,5	>90
	61	3	-25	>180	-1,5	>180
20	77	3	-35	>180	-2,0	>180
	69	3	-40	>150	-2,5	>150
	65	3	0	0	1,0	30
	62	3	-35	>30		
	64	3	-25	>180	-2,0	150
25	70	3	-30	>90	0,0	0
	71	3	0	0	-5,5	>60
	78	3	-13	150	-1,0	90
	25	10	-30	>60	-3,0	>60

TABLEAU VII d (i.v.)  
Effets hémodynamiques chez le Chien.

	Composé	Dose (mg/kg i.v.)	PAs (mmHg)	(min)	PTDVG (mmHg)	(min)
5	45	3	-10	>120	0,0	0
	40	3	-10	>90	-1,0	>90
	1	3	5	10	1,0	10
	2	3	-10	>120	-1,0	>120
10	14	3	-10	>90	-2,0	>90
	7	3	-20	>90	-2,0	>90
	11	3	-10	>30	0,0	0
	35	3	-10	>30	0,0	0
	27	3	-15	>90	-1,0	>90
15	63	3	-20	>60	-1,0	60
	24	3	-10	>30	1,0	10
	73	3	-15	60	-2,0	60
20	42	10	-10	>90	0,0	0
	16	10	-5	>30	-1,0	>30
	37	10	-25	>90	-2,0	30
	26	10	-10	>90	2,0	>90
	18	10	-10	>30	3,0	>30
	19	10	-35	>60	0,0	0
25	43	10	-20	90	-1,0	60
	72	10	0	0	0,0	0

**Exemple D : Mesure de l'activité relaxante des composés conformes à l'invention sur les vaisseaux sanguins isolés de cobaye.**

30 L'artère pulmonaire de cobayes mâles (350-500 g) est isolée et coupée en bandelettes spiralées (1 mm de large, 15 mm de long). Celles-ci sont disposées dans une cuve à organes à 37°C remplie d'une solution de NaCl à 0,9 % et oxygénée à l'aide d'un mélange 95 % O<sub>2</sub>-  
35 5 % CO<sub>2</sub> (Tyrode, pH 7,4), pour mesurer les variations de longueur.

Après avoir enlevé le calcium des tissus (Tyrode sans calcium et EDTA 0,2 mM), les bandes sont dépolarisées en présence d'une solution concentrée en ions  
40 K<sup>+</sup> (40 mM), qui est réalisée en remplaçant le NaCl par des quantités équimolaires de KCl, puis une contraction de longue durée est induite par des ions Ca<sup>2+</sup> (0,5 mM).

Les composés étudiés sont ensuite introduits dans la cuve à organes à des concentrations croissantes.

Chaque composé est testé sur au moins quatre bandelettes spiralées de vaisseau.

5 La puissance de relaxation des composés est mesurée en calculant les concentrations qui donnent une relaxation de 50 % (IC<sub>50</sub>), à partir des courbes concentration/effet. Le Tableau VIII suivant illustre ces résultats.

10 **TABLEAU VIII**  
Effets relaxant sur le vaisseau pulmonaire isolé chez le cobaye.

	Composé	IC <sub>50</sub> (µM)
15	6	30
	5	14
	30	32
	28	2
	4	6
	46	38
20	48	>100
	39	1
	47	2
	22	3
	IS-5-MN	>100

25 L'IC<sub>50</sub> illustre l'effet relaxant sur le vaisseau pulmonaire isolé.

**Exemple E : Absence de tachyphylaxie chez le chien. Comparaison avec le mononitrate d'isosorbide (IS-5-MN).**

30 Le produit (46) est testé dans un modèle de tachyphylaxie, chez le chien anesthésié. L'IS-5-MN est utilisé comme substance de référence.

8 chiens de chaque sexe, pesant entre 16 et 24 kg sont utilisés. Ces chiens sont les descendants d'un croisement de Labrador et Harrier. L'anesthésie est induite à l'aide de pentobarbital sodique (45 mg/kg i.v.) et maintenue avec une perfusion i.v. (débit : 8 mg/kg/h). Les animaux sont ventilés, à l'aide d'un respirateur de type "Bird Mark 7", utilisant l'air ambiant, et cathétérisés. La pression artérielle périphérique systémique

(PAs) est mesurée dans une artère fémorale au moyen d'un transducteur de pressions (Combitrans, B. Braun Melsungen AG, 3508 Delsungen, Allemagne). Les gaz du sang artériel sont mesurés à intervalles réguliers.

5 Le composé (46) est administré par voie intraduodénale (i.d.) à la dose de 0,75 mg/kg et sous un volume de 10 ml/animal, dissous dans de l'eau. L'IS-5-MN est également dissous dans l'eau et donné par voie i.d. à la dose de 5 mg/kg dans un volume de 10 ml/animal.

10 Trois heures (dans le cas de l'IS-5-MN) ou quatre heures (dans le cas du (46)) après la première administration, les composés sont réadministrés à la même dose et par la même voie. Le paramètre hémodynamique choisi pour l'étude de la tachyphylaxie est la pression  
15 artérielle systolique (PAs), dans la mesure où ce paramètre est très sensible à l'administration des composés.

Au moment de la seconde administration des composés conformes à l'invention, la PAs est revenue approximativement à la valeur contrôle (avant la première  
20 administration).

Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux IX et X, qui correspondent aux figures 2 [2a (témoin : IS-5-MN) et 2b (composé (46))] qui illustrent l'effet en fonction du temps d'une administration réité-  
25 rée de ces produits sur la PAs chez le chien anesthésié ; les courbes (-●-) correspondent à la première administration et les courbes (...○...) correspondent à la deuxième administration.

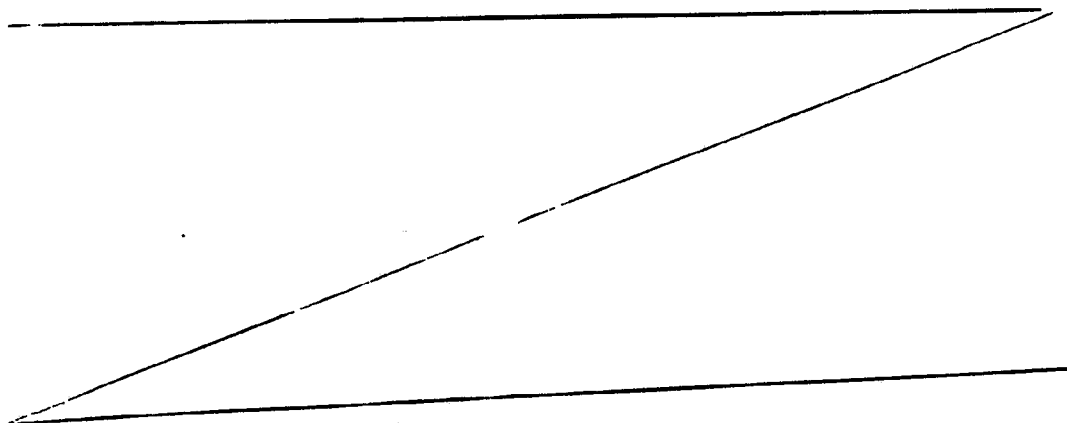


TABLEAU IX.A : 1ère Administration de IS-5-MN

## 1. Paramètres :

		TEMPS (min)								
		vb	0	5	10	15	30	60	120	180
5	PAs	140	0	-25	-25	-25	-35	-35	0	-5
		135	0	-35	-25	-20	-20	-10	0	0
		160	0	-30	-30	-30	-25	-25	-15	-15
		135	0	-30	-25	-25	-15	-20	-5	5
10	PAd	90	0	-15	-15	-15	-15	-20	10	5
		90	0	-25	-15	-10	-10	0	0	0
		110	0	-20	-20	-20	-15	-15	-5	-5
		90	0	-25	-20	-20	-10	-15	5	10
	PIDVG	15	0	-3	-3	-3	-1	0	-1	-3
		10	0	-4	-5	-5	-5	-2	-1	-1
		13	0	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-5
		12	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	0
15	dp/dt	1400	0	-200	-300	-200	-300	-400	400	100
		1600	0	-100	0	0	0	0	0	100
		2000	0	-100	-100	-100	-100	-100	0	100
		2100	0	-300	-300	-300	-300	-300	-100	100
	FC	140	0	0	0	-5	-15	-20	0	-5
		125	0	0	5	5	5	10	-3	10
		130	0	5	5	5	0	-5	0	5
		140	0	0	0	0	0	0	5	10

## 2. Moyennes :

		TEMPS (min)								
		vb	0	5	10	15	30	60	120	180
25	PAs	143	0	-30	-26	-25	-24	-23	-5	-4
	moyenne SEM	6	0	2	1	2	4	5	4	4
	PAd	95	0	-21	-18	-16	-13	-12	3	3
	moyenne SEM	5	0	2	1	2	1	4	3	3
30	PIDVG	13	0	-3	-3	-3	-3	-1	-2	-2
	moyenne SEM	1	0	0	1	1	1	1	0	1
	dp/dt	1775	0	-175	-175	-150	-175	-200	75	100
	moyenne SEM	165	0	48	75	65	75	91	111	0
35	FC	134	0	1	3	1	-2	-4	4	5
	moyenne SEM	4	0	1	1	2	4	6	2	4



TABLEAU IX.B : 2ème Administration de IS-5-MN

1. Paramètres :

5		TEMPS (min)								
		vb	0	5	10	15	30	60	120	180
	PAs	135	0	-15	-15	-15	-10	0	-5	-5
		135	0	-20	-15	-15	-10	-10	-15	-5
		145	0	-20	-15	-10	-5	-15	-5	0
		140	0	-20	-15	-10	-10	-5	0	-5
10	PAd	90	0	-5	-5	-5	0	5	0	0
		95	0	-15	-15	-15	-10	-10	-15	-5
		105	0	-15	-15	-10	-5	-10	-5	0
		100	0	-15	-10	-5	-5	0	0	0
	PTDVG	12	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2
		9	0	-2	-2	-1	-1	-3	-2	-3
		8	0	0	-1	0	0	-1	1	-1
		12	0	-2	-2	-2	-2	-1	-2	-2
15	dp/dt	1400	0	-200	-200	-100	0	100	0	100
		1700	0	-100	0	-100	0	0	0	200
		2100	0	-100	-100	-100	0	-100	100	300
		2200	0	-100	0	-100	0	200	300	100
	FC	135	0	0	0	-5	0	5	5	5
		135	0	0	5	0	5	0	5	15
		135	0	0	5	5	0	-5	-5	0
		150	0	5	5	0	0	0	10	5

20

2. Moyennes : (n = 4)

25		TEMPS (min)								
		vb	0	5	10	15	30	60	120	180
	PAs	139	0	-19	-15	-13	-9	-7	-5	-4
	moyenne	2	0	1	0	1	1	3	3	1
	SEM									
	PAd	98	0	-13	-11	-9	-5	-4	-5	-1
	moyenne	3	0	3	2	2	2	4	4	1
	SEM									
30	PTDVG	10	0	-1	-2	-1	-1	-2	-1	-2
	moyenne	1	0	1	0	1	1	0	1	0
	SEM									
	dp/dt	1850	0	-125	-75	-100	0	50	100	175
	moyenne	185	0	25	48	0	0	65	71	48
	SEM									
35	FC	139	0	1	4	0	1	0	4	6
	moyenne	4	0	1	1	2	1	2	3	3
	SEM									

TABLEAU X.A : 1ère Administration du composé (46)  
1. Paramètres :

5		vb	5	10	15	30	60	120	180	240
	PAS	130	-5	-15	-25	-30	-30	-30	-25	-15
		145	-5	-20	-25	-30	-35	-35	-30	-20
		120	-10	-20	-20	-20	-15	-15	-10	0
		145	0	-15	-35	-40	-50	-45	-30	-15
10	PAd	80	-5	-10	-15	-20	-20	-20	-20	-10
		95	-5	-10	-15	-20	-25	-25	-20	-20
		80	-5	-10	-15	-15	-10	-10	-5	0
		90	0	-15	-20	-25	-25	-25	-15	0
	PTDVG	9	0	-2	-3	-4	-3	-2	-3	-4
		10	-1	-2	-2	-2	-3	-2	-2	-3
		10	0	0	1	1	-2	-6	-7	-7
		13	0	-3	-3	-4	-4	-4	-4	-3
15	dp/dt	1100	0	-100	-100	-100	-200	-200	-200	-100
		1300	0	-100	-100	-200	-300	-300	-300	-100
		1200	0	-100	-100	-100	0	-200	-100	0
		1600	0	-100	-200	-200	-300	-300	0	300
	FC	105	0	0	0	-5	-10	-15	-10	-5
		125	-5	-5	-5	-5	-10	-15	-15	-10
		125	0	0	0	0	-5	-15	-10	0
		115	0	0	0	0	-5	5	10	15

2. Moyennes : (n = 4)

25		vb	5	10	15	30	60	120	180	240
	PAs									
	moyenne	135	-5	-18	-26	-30	-33	-31	-24	-12
	SEM	6	2	1	3	4	7	6	5	4
	PAd									
	moyenne	86	-4	-11	-16	-20	-20	-20	-15	-7
	SEM	4	1	1	1	2	4	4	4	5
30	PTDVG									
	moyenne	11	-0	-2	-2	-2	-3	-4	-4	-4
	SEM	1	0	1	1	1	0	1	1	1
	dp/dt									
	moyenne	1300	0	-100	-125	-150	-200	-250	-150	25
	SEM	108	0	0	25	29	71	29	65	95
35	FC									
	moyenne	118	-1	-1	-1	-2	-8	-10	-6	0
	SEM	5	1	1	1	1	1	5	6	5

TABLEAU X.B : 2ème Administration du composé (46)  
1. Paramètres :

	vb	5	10	TEMPS (min)		60	120
				15	30		
PAs	115	-5	-15	-20	-25	-30	-20
	125	-10	-15	-20	-20	-30	-30
	120	-5	-5	-15	-20	-20	-20
	140	-5	-10	-15	-35	-50	-35
PAd	70	-5	-10	-15	-15	-15	-10
	75	-5	-5	-10	-10	-15	-15
	80	-5	-5	-5	-10	-10	-10
	95	-5	-5	-10	-25	-35	-25
PIDVG	5	0	0	-1	-1	-1	-1
	7	0	0	-1	-1	-1	-1
	3	1	0	2	0	-1	-2
	10	0	0	0	-2	-3	-3
dp/dt	1000	0	0	-100	-100	-100	-100
	1200	0	0	-100	-100	-200	-200
	1200	-100	-100	0	-100	-200	-200
	2200	-100	-200	-300	-600	-900	-600
FC	100	0	0	-5	0	-5	0
	115	0	0	0	-5	-10	-15
	125	0	0	0	0	0	0
	130	0	0	0	0	0	5

2. Moyennes : (n = 4)

	vb	5	10	TEMPS (min)		60	120
				15	30		
PAs							
moyenne	125	-6	-11	-18	-25	-33	-26
SEM	5	1	2	1	4	6	4
PAd							
moyenne	80	-5	-6	-10	-15	-19	-15
SEM	5	0	1	2	4	6	4
PIDVG							
moyenne	6	0	0	0	-1	-2	-2
SEM	1	0	0	1	0	1	0
dp/dt							
moyenne	1400	-50	-75	-125	-225	-350	-275
SEM	271	29	48	63	125	185	111
FC							
moyenne	118	0	0	-1	-1	-4	-2
SEM	7	0	0	1	1	2	4

A la première administration, l'IS-5-MN à 5 mg/kg et le composé (46) à 0,75 mg/kg induisent, en moyenne, une chute similaire (-30 mm de Hg) de la PAs.

L'effet maximal est atteint 5 minutes après l'administration pour l'IS-5-MN et 60 min après pour le composé (46). La durée d'action du composé (46) est plus longue, raison pour laquelle l'intervalle est de 4 heures entre la première et la deuxième administration. La deuxième administration de IS-5-MN entraîne une chute de la PA qui atteint son maximum à 5 min (-19 mm de Hg) suivie d'un retour rapide à la valeur contrôle. La deuxième administration du composé (46) entraîne une chute de la PA, qui atteint son maximum à 60 min (-33 mm de Hg).

L'étude est interrompue 120 minutes après la deuxième administration.

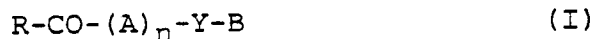
Ces résultats confirment les données antérieures en ce qui concerne l'IS-5-MN (développement d'une tachyphylaxie après une administration répétée), chez le chien.

Ils montrent par ailleurs, l'absence de développement d'une tachyphylaxie après l'administration de (46).

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

## REVENDICATIONS

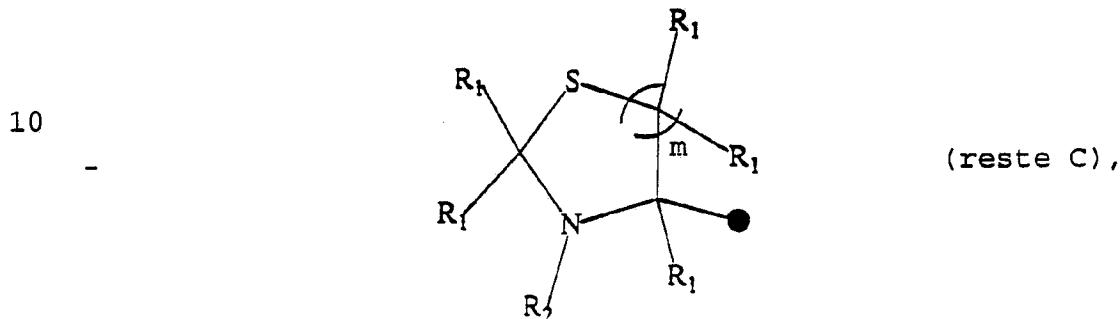
1') Nitrates organiques, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule I suivante :



5 dans laquelle :

**R** représente :

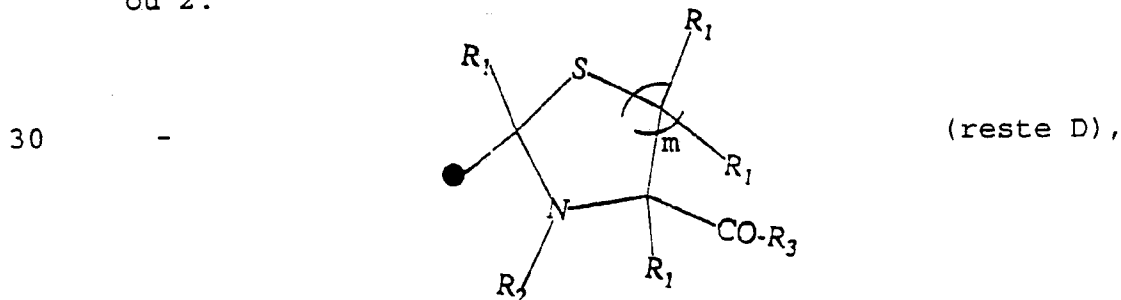
a. l'un des restes C, D, E, F et G suivants :



15 reste C dans lequel :

**R<sub>1</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué ou un benzyle éventuellement substitué ;

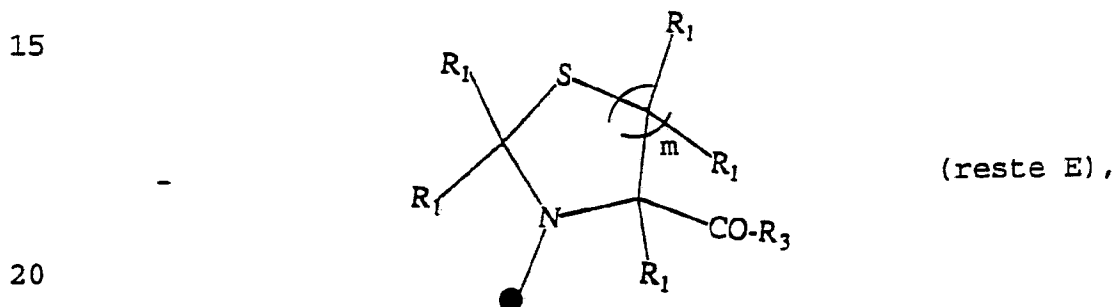
20 **R<sub>2</sub>** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe acyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un benzoyle éventuellement substitué, un alcoxy-carbonyle ou un groupe  
25 CO-X dans lequel X représente un reste C ou un reste D, E, F ou G tels que définis ci-après, et **m** représente 1 ou 2.



35 reste D dans lequel :

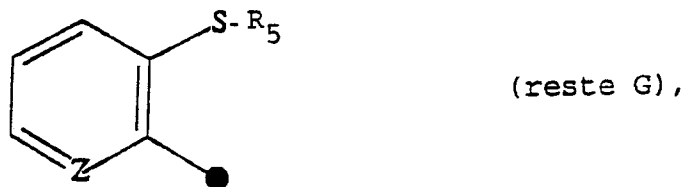
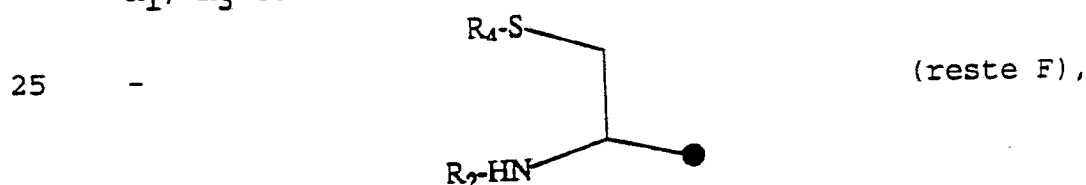
**R<sub>1</sub>** et **R<sub>2</sub>** ont la même signification que ci-dessus ;

$R_3$  représente un groupe OH, un groupe O-alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un groupe O-phényle éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuellement substitué, un reste E tel que défini ci-après, un reste de type Y-B- ou un groupe  $NH-CH(COOR_3)CH_2-S-$   
 5  $R_4$ , dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, ou l'un des groupes suivants :  $CH_3-CO-$   
 10  $NH-CH_2$ ,  $B-Y-CO-CH(NH-COO-C(CH_3)_3)CH_2-S$ , ou  $B-Y-CO-CH(NH_2.HCl)CH_2-S$ , B et Y étant tels que définis ci-après, et m représente 1 ou 2.



reste E dans lequel :

$R_1$ ,  $R_3$  et m ont la même signification que ci-dessus.



reste G dans lequel :

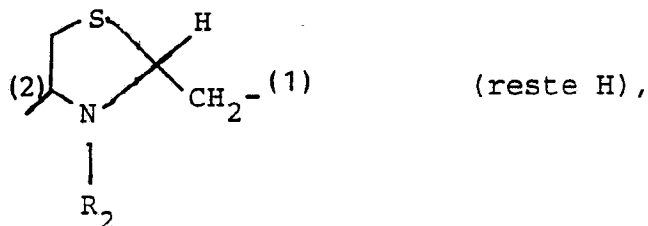
$R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe  $CH_3-CO-NH-CH_2$  ou  $B-Y-CO-C_5ZH_3-S$  et  $Z$  représente CH ou N.

b. un résidu d'acide aminé soufré, éventuellement protégé.

c. R représente également, lorsque n est différent de 0

et A est un reste soufré H ou I tels que définis ci-après, un groupe OH, un groupe O-alkyle en  $C_1-C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un groupe O-phényle éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuellement substitué, un reste E tel que défini ci-dessus ou un reste Y-B, B et Y étant tels que définis ci-après ;

**A** représente un groupe  $CH_2$ , un acide aminé substitué ou non, avec la fonction acide liée à Y et la fonction amine liée à CO ou l'un des restes suivants :

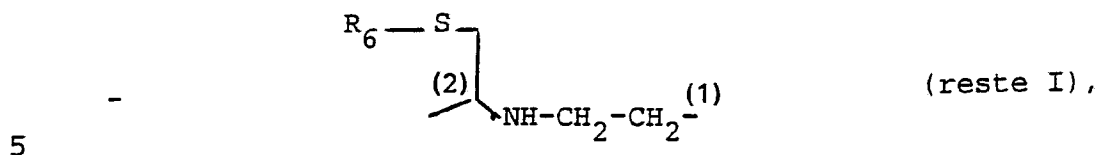


reste H dans lequel :

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un benzyle éventuellement substitué, un groupe acyle en  $C_1$  à  $C_6$ , un benzoyle éventuellement substitué, un groupe alcoxy-carbonyl, ou un groupe  $CO-X$  dans lequel X représente l'un des restes C, D, E, F ou G tels que définis ci-dessus pour R,

(1) est la liaison avec Y,

(2) est la liaison avec R-CO.



reste I dans lequel :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  (linéaire, ramifié ou cyclique), un phényle éventuellement substitué, un S-phényle substitué, un benzyle éventuellement substitué ou l'un des groupes suivants :  $CH_3-CO-NH-CH_2$ ,  $S-CH_2-CH-(CO-R_7)-NH-CH_2-CH_2-NH-B$  dans lequel  $R_7$  représente un groupe OH, un groupe O-alkyle en  $C_1-C_6$ , un groupe O-phényle éventuellement substitué, un groupe O-benzyle éventuellement substitué, un reste E tel que défini ci-dessus ou un reste Y-B, B et Y étant tels que définis ci-après,

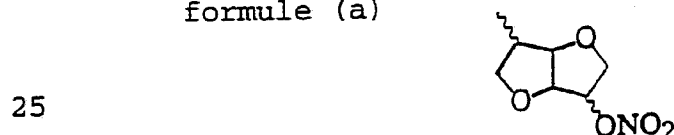
(1) et (2) ont la même signification que ci-dessus.

$n$  est égal à 0 ou 1 ou supérieur à 1 ;

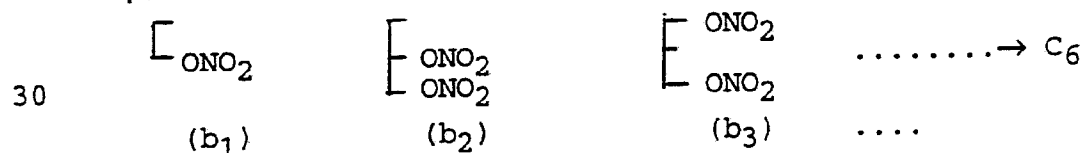
20 y représente un atome d'oxygène ou un groupe NH.

B représente :

α) un reste dianhydro 1,4:3,6 hexitol mono-nitrate de formule (a)



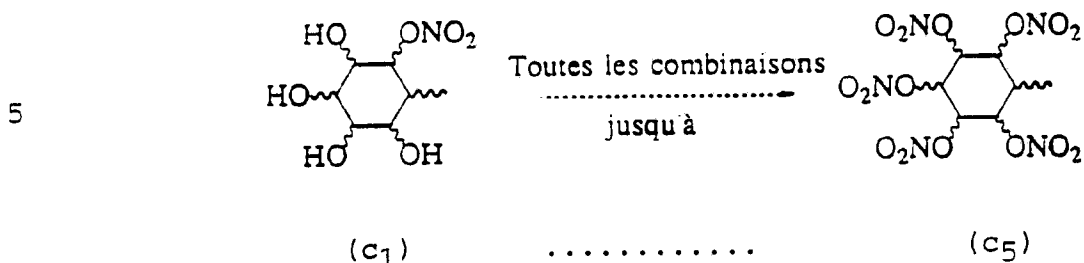
β) un reste itol nitrate en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> de formules (b)



γ) un reste d'inositol "p" nitrates, p étant un nombre



entier de 1 à 5, de formule (c)

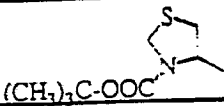
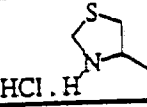
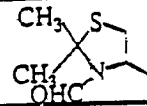
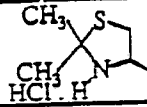
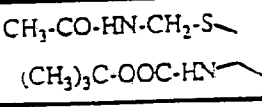
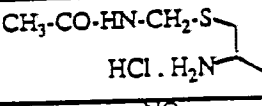
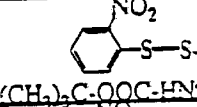
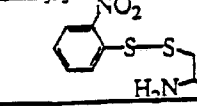
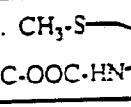
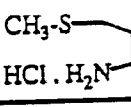
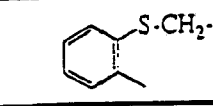
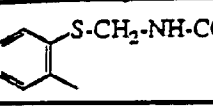
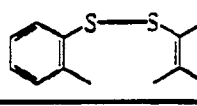


δ) l'un des groupes suivants :

- 10 . un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_3$ , dérivé du pentaérythritol,
- . un groupe  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ , dérivé de l'éthyl-triméthylol-méthane,
- 15 . un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{ONO}_2)_2$ , dérivé de la triéthanolamine,
- avec toutes les combinaisons OH,  $\text{ONO}_2$ .

2') Nitrates organiques selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils comprennent pour R, A, Y et B, respectivement les radicaux suivants :

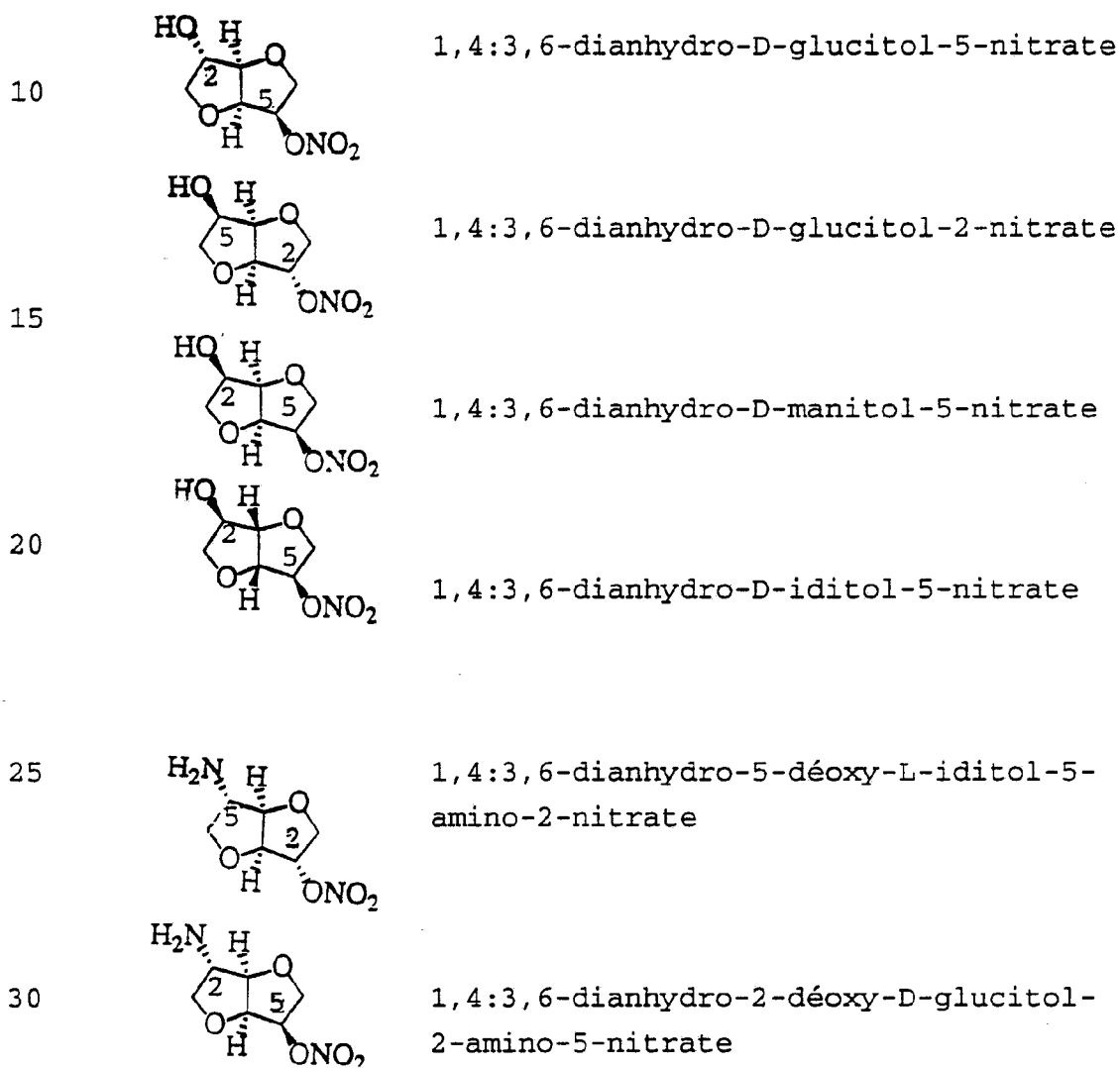
R représente l'un des restes suivants :

5	
	
10	
	
15	
	
20	
	
25	
	
30	
	
35	

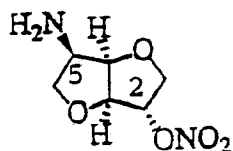
**A** représente un reste d'acide aminé éventuellement substitué, lorsque n est différent de 0, et notamment la glycine et ses dérivés, la proline et ses dérivés, l'alanine et ses dérivés, la valine et ses dérivés, et la phénylalanine et ses dérivés.

**Y** représente un atome d'oxygène ou un groupe NH,

**B** est un reste dérivé des composés suivants :

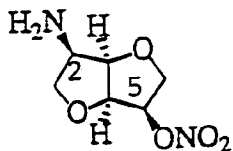


82



1,4:3,6-dianhydro-5-déoxy-D-glucitol-  
5-amino-2-nitrate

5



1,4:3,6-dianhydro-2-déoxy-D-manitol-  
2-amino-5-nitrate.

3') Procédé de préparation d'un nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir :

I. soit un thioacide de type  $R-COOH$ , dans lequel  $R$  a la même signification que ci-dessus avec un dérivé de formule II :  $(A)_n-Y-B$ , dans laquelle  $A$ ,  $Y$ ,  $B$  et  $n$  ont la même signification que ci-dessus,

15

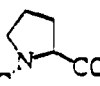
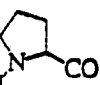
II. soit un dérivé de formule III :  $R-CO-(A)_n$ , dans laquelle  $R$ ,  $A$  et  $n$  ont la même signification que ci-dessus, avec un dérivé de formule  $Y-B$ , dans laquelle  $Y$  et  $B$  ont la même signification que ci-dessus, dans un solvant approprié et dans des conditions non épimérisantes.

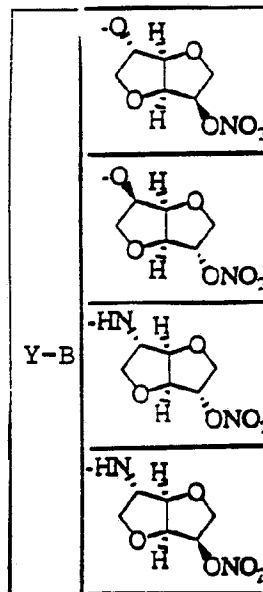
20

4') Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les dérivés de formule II sont choisis

83

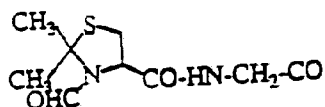
parmi :

5		$\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}_2\text{C-OOC-HN-CH}_2\text{-CO}$	
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH}_2\text{-CO}$	
10		$\text{HCl . H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}$	
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$ $\text{CH}_3$	
15		$\text{HCl . H}_2\text{N-CH-CO}$ $\text{CH}_3$	
	A	$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	
20		$\text{HCl . H}_2\text{N-CH-CO}$ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	
		$(\text{CH}_3)_3\text{C-OOC-HN-CH-CO}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	
25		$\text{HCl . H}_2\text{N-CH-CO}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	
		$(\text{CH}_2)_4\text{C-OOC-N-CH}_2\text{-CO}$ 	
30		$\text{HCl . H-N-CH}_2\text{-CO}$ 	



5\*) Procédé selon la revendication 3, caracté-

risé en ce que le dérivé de formule III est :



5

6') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 2-O-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (18).

10

7') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 2-O-[(4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (19).

15

8') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (20).

20

9') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (21).

25

10') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 2-O-[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (22).

30

11') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 2-O-[2-[(acétylamino)méthyl]thio]benzoyl]-, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (23).

35

12') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-O-[(3-t-butoxycarbonyl-4-L-thiazolidinyl) carbonyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (24).

- 13\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-O-[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (25).
- 5 14\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (26).
- 10 15\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (27).
- 15 16\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-O-[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (28).
- 20 17\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au Bis[5-O[(2-thio)benzoyl]-, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol] (29).
- 25 18\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[[(4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (30).
- 30 19\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[[(3-formyl 2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (31).
- 35 20\*) Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[[(2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]

amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (32).

21') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 5 pond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (33).

22') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 10 pond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (34).

23') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 15 pond au L-cystéine, S-[(2-nitro-phényl)thio]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (35).

24') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 20 pond au L-méthionine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (37).

25') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 25 pond au 5-[[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (39).

26') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 30 pond au 2-[[4-L-thiazolidinyl]carbonyl]amino]-, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (40).

27') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond 35 pond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (41).



28') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-cystéine, S-[(acétylamino)méthyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, 5 monochlorhydrate (42).

29') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au L-méthionine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol 10 (43).

30') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 2-[[2-[(phénylméthyl)thio]benzoyl]amino]-, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (45).

15 31') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[2-[[4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]1-oxoéthyl] amino], 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (46).

20 32') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[[2-[(phénylméthyl)thio] benzoyl] amino]1-oxoéthyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (47).

25 33') Nitrate organique selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce qu'il correspond au 5-[[2-[[3-formyl-2,2-diméthyl-4-L-thiazolidinyl)carbonyl]amino]1-oxo éthyl]amino]-, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (48).

30 34') Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (1), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

35 35') Glycine, ester du 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (2), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

36') Glycine, ester du 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol, monochlorhydrate (3), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

37') Glycine, N-[(benzyloxy)carbonyl]-, amide  
5 du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (4), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

38') Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide  
10 du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (5), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

39') Glycine, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (6),  
15 produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

40') L-alanine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide  
du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (7), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

41') L-alanine, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (8), produit intermédiaire  
20 du procédé selon la revendication 3.

42') L-valine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide  
25 du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (9), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

43') L-phénylalanine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (11), produit intermédiaire du procédé selon la  
30 revendication 3.

44') L-phénylalanine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol, monochlorhydrate (12), produit intermédiaire du  
procédé selon la revendication 3.

45') L-proline, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide  
35 du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol

tol (13), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

46') L-proline, amide du 5-amino, 5-déoxy, 2-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-L-iditol (14), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

47') Glycine, N-[(t-butoxy)carbonyl]-, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (15), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

48') Glycine, amide du 2-amino, 2-déoxy, 5-O-nitro, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (16), produit intermédiaire du procédé selon la revendication 3.

49') Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un nitrate organique selon la revendication 1, la revendication 2 ou l'une quelconque des revendications 6 à 33, seul ou en association avec un ou plusieurs principes actifs et/ou adjuvants pharmaceutiquement compatibles.

50') Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un dérivé selon l'une quelconque des revendications 34 à 48.

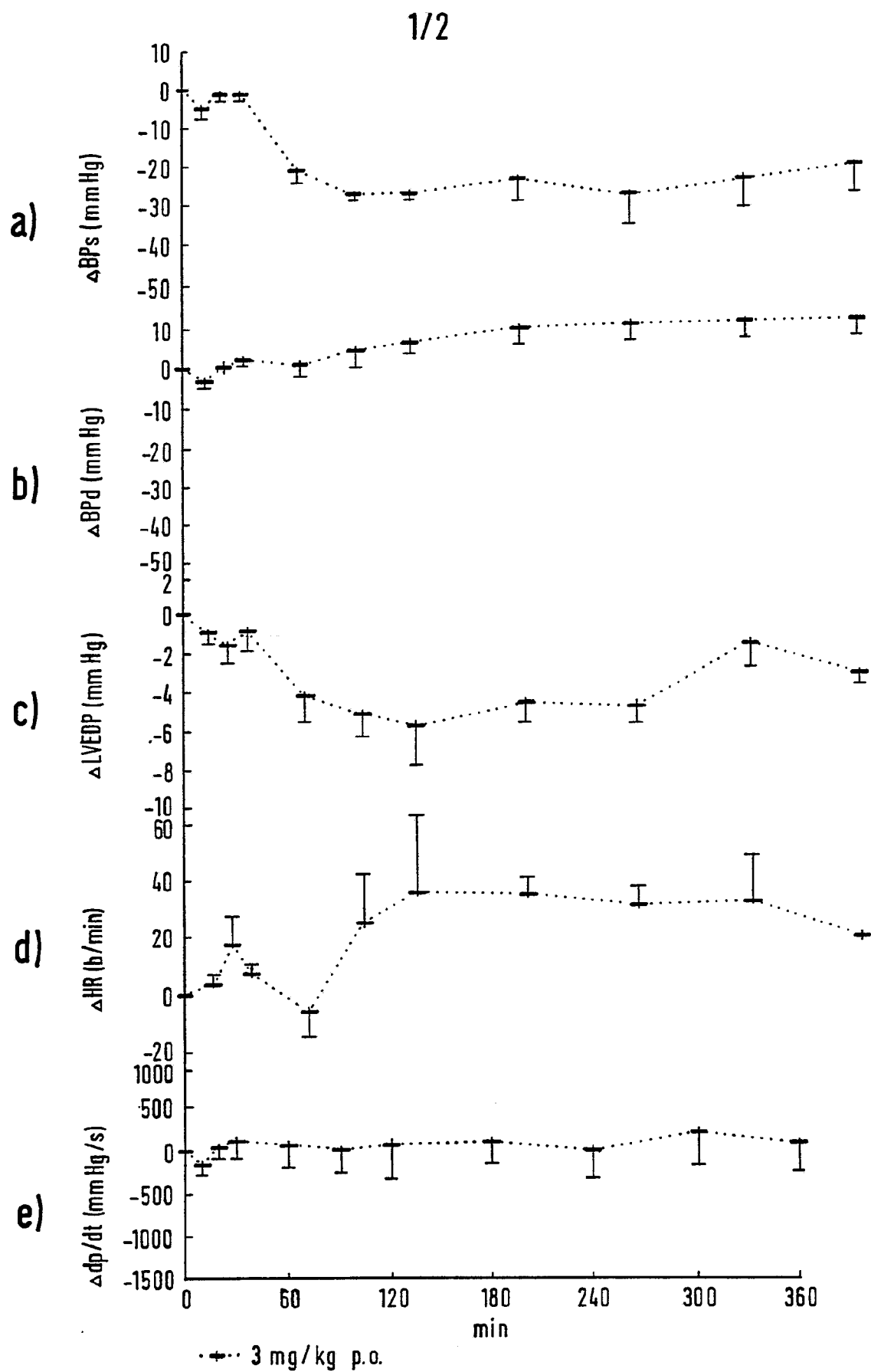


Fig. 1

2/2

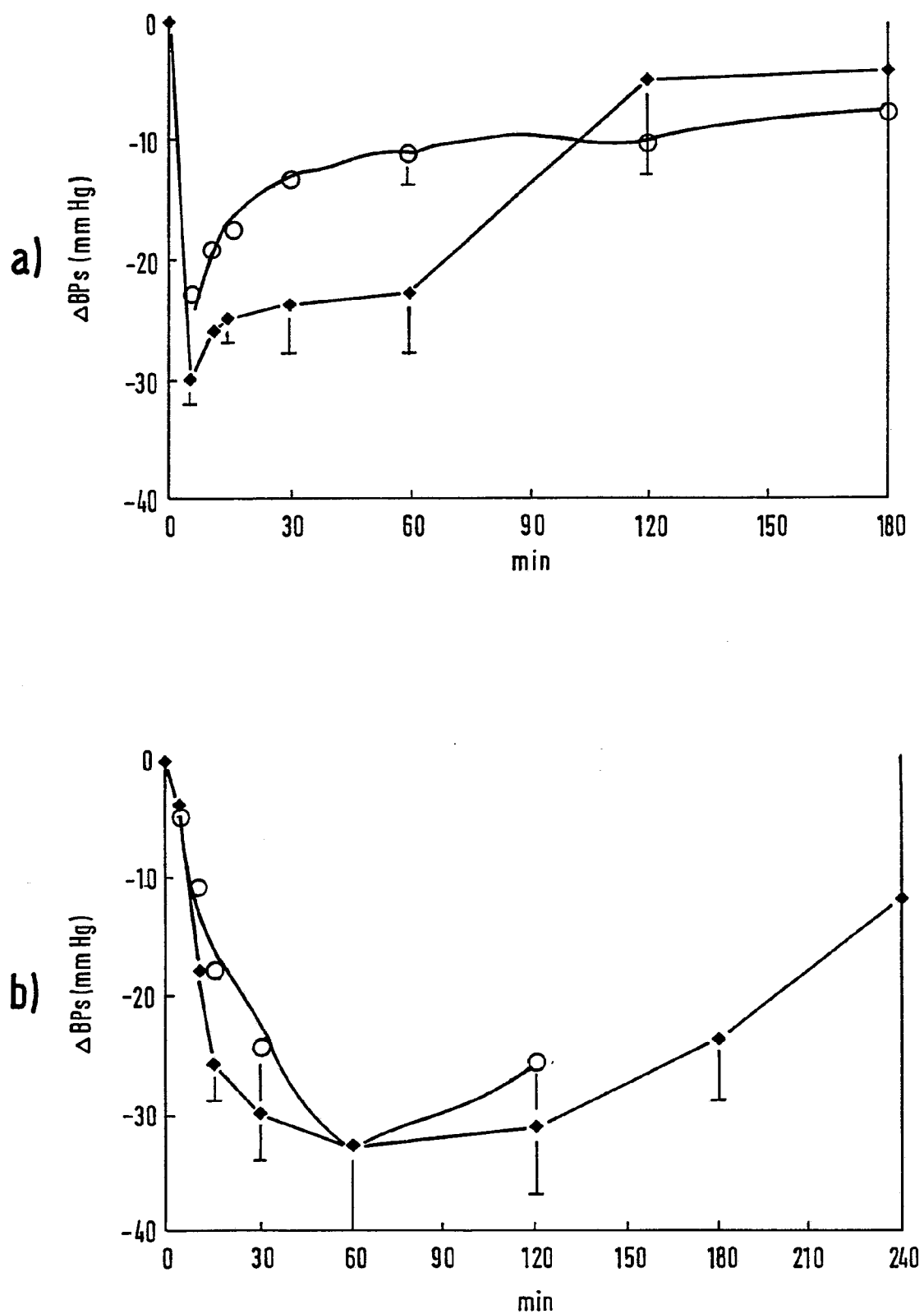


Fig. 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01746

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>5</sup> C07D493/04; C07D277/06; C07K5/06; A61K31/425  
 A61K31/34; //(C07D493/04,307:00,307:00)  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>5</sup> C07D; C07K; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0290885 (CHIESI FARMACEUTICI) 17 November 1988 see claims 1,12	1,49,50
A	EP, A, 0114270 (HEINRICH MACK NACHF.) 1 August 1984 *claims 1,10,11; abstract*	1,49,50
A	EP, A, 0362575 (SCHWARZ PHARMA) 11 April 1990 cited in the application *claims 1,8; abstract*	1,49,50
P,X	WO, A, 9204337 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 19 March 1992 see claims 1,5,6	1,49,50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 1992 (01.10.92)

Date of mailing of the international search report

15 October 1992 (15.10.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9201746  
SA 62787**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 01/10/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0290885	17-11-88	JP-A- 63297383	05-12-88
		US-A- 4956384	11-09-90
EP-A-0114270	01-08-84	DE-A- 3248548	05-07-84
		CA-A- 1238048	14-06-88
		JP-C- 1458137	09-09-88
		JP-A- 59130887	27-07-84
		JP-B- 63005035	01-02-88
		US-A- 4559351	17-12-85
EP-A-0362575	11-04-90	JP-A- 2091054	30-03-90
WO-A-9204337	19-03-92	NL-A- 9001955	01-04-92
		AU-A- 8400691	30-03-92

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5	C07D493/04; A61K31/34;	C07D277/06; /(C07D493/04, 307:00, 307:00)
A61K31/425		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D ; C07K ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>11</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
A	EP,A,0 290 885 (CHIESI FARMACEUTICI) 17 Novembre 1988 voir revendications 1,12 ---	1,49,50
A	EP,A,0 114 270 (HEINRICH MACK NACHF.) 1 Août 1984 * revendications 1,10,11; abrégé * ---	1,49,50
A	EP,A,0 362 575 (SCHWARZ PHARMA) 11 Avril 1990 cité dans la demande * revendications 1,8; abrégé * ---	1,49,50
P,X	WO,A,9 204 337 (CEDONA PHARMACEUTICALS) 19 Mars 1992 voir revendications 1,5,6 -----	1,49,50
<p><sup>11</sup> Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
01 OCTOBRE 1992		19 5. 10. 92
Administration chargée de la recherche internationale		Signature du fonctionnaire autorisé
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS		VOYIAZOGLOU D.



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

EP 9201746  
SA 62787

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01/10/92.  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0290885	17-11-88	JP-A- 63297383	05-12-88
		US-A- 4956384	11-09-90
EP-A-0114270	01-08-84	DE-A- 3248548	05-07-84
		CA-A- 1238048	14-06-88
		JP-C- 1458137	09-09-88
		JP-A- 59130887	27-07-84
		JP-B- 63005035	01-02-88
		US-A- 4559351	17-12-85
EP-A-0362575	11-04-90	JP-A- 2091054	30-03-90
WO-A-9204337	19-03-92	NL-A- 9001955	01-04-92
		AU-A- 8400691	30-03-92

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82